



## Patología de la infección por *Helicobacter pylori*

Orlando Ricaurte Guerrero, MD., Profesor Asistente, Departamento de Patología. Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

A partir de la descripción inicial del *Helicobacter pylori* (inicialmente denominado *Campylobacter pyloridis* y posteriormente *C. pylori*) por Warren y Marshall en 1983 (1), han comenzado a dilucidarse gran cantidad de interrogantes sobre aspectos diversos de la etiopatogenia de un significativo número de enfermedades gastroduodenales. Una oleada creciente de investigaciones realizadas, particularmente a partir de 1986 (2), permitió que el escepticismo sobre el papel etiológico de este nuevo agente empezará a ser reemplazado por el interés en profundizar el conocimiento sobre su microbiología y mecanismos patogénicos, su interrelación con el huésped, su asociación con enfermedades específicas, su impacto epidemiológico y la respuesta de los pacientes a terapia específica contra el *H. pylori*. Para ello se han utilizado metodologías diversas en los campos de la gastroenterología, la patología, la microbiología, la inmunología etc., e inclusive se han desarrollado técnicas novedosas e ingeniosas como el test respiratorio (3) para detectar la presencia de infección activa sin recurrir a técnicas invasivas. Dentro de éste proceso, la patología ha jugado un papel fundamental, inicialmente identificando la bacteria en muestras de biopsias y especímenes quirúrgicos definiendo la asociación causal entre lesiones de la mucosa gástrica bien reconocidas desde tiempo atrás en

diversas entidades nosológicas y el *H. pylori*, contribuyendo de ésta manera a redefinir su patogenia, a evaluar la respuesta a los tratamientos de erradicación. Estos aportes se han ido articulando sistemáticamente con los de otras disciplinas, generando en poco más de una década un cambio radical en el panorama conceptual de diferentes procesos patológicos gastroduodenales, determinando a su vez un gran cambio en el abordaje diagnóstico, terapéutico y epidemiológico.

**Aspectos morfológicos generales de la infección por *H. pylori*.** Estudios histopatológicos y ultraestructurales iniciales contribuyeron a definir la morfología de la bacteria y su interacción con la mucosa gástrica. El *H. pylori* es un bacilo con forma de "S itálica" de 2 a 6.5 micras de longitud y 0.5 a 0.6 micras de diámetro, provisto de un penacho de flagelos en uno de sus extremos a los que debe su movilidad. La bacteria coloniza exclusivamente la mucosa gástrica propia (sin cambios metaplásicos) por afinidad con su microambiente y al parecer por interacción con moléculas de membrana que actúan como receptores (4); se ubica en el moco superficial o foveolar de forma libre o estableciendo diversos tipos de relaciones con el epitelio superficial (5-8): "laxas", adosándose paralelamente al glucocálix de su superficie; adherencia de tipo

"pedestal", en la que se establece una estrecha unión entre la pared bacteriana y la membrana celular, similar a la descrita en infecciones intestinales por *E. coli* con la superficie de los enterocitos; a nivel de las uniones intercelulares, en vecindad con la *zonula occludens*.

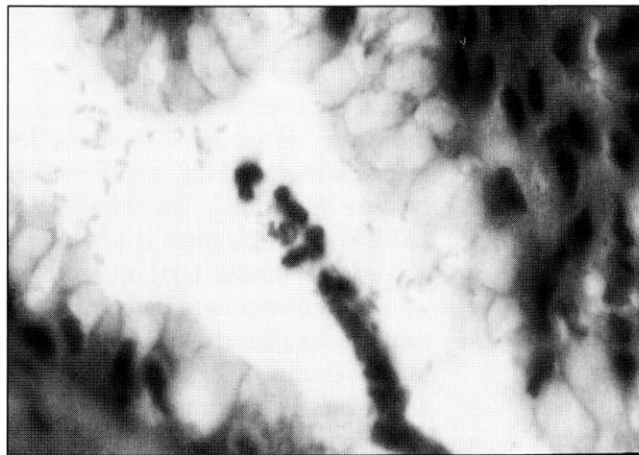
Se postula que estas formas de interrelación permitirían al microorganismo protegerse del medio ácido y evitar su desplazamiento a segmentos distales del tracto digestivo cuyo microambiente no permite su colonización.

Por otra parte, esta interacción con la mucosa, lo harían responsable de lesiones celulares del epitelio foveolar como pérdida de microvellosidades en la membrana apical, depleción de gránulos de moco, ó aparición de cambios degenerativos citoplasmáticos. Así mismo, su localización en las uniones intercelulares determinan su ruptura, favoreciendo la quimiotaxis de polimorfonucleares y activando la respuesta inmune y promoviendo la aparición de erosiones y el eventual desarrollo de úlceras (9-11). Adicionalmente, los estudios ultraestructurales establecieron que el *H. pylori* puede lesionar las células parietales al ubicarse en sus microcanaliculos, determinando la hipoclorhidria que caracteriza la fase inicial de la infección (5,11).

Con base en el análisis de múltiples observaciones, se ha propuesto una

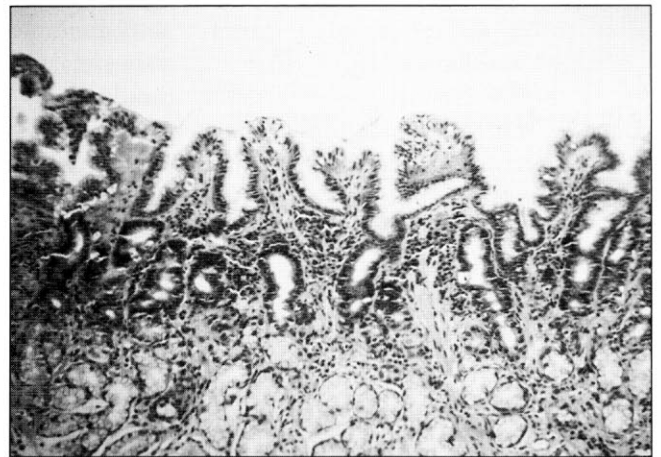
secuencia de eventos evolutivos de la infección: inicialmente la bacteria se establece en el moco superficial multiplicándose activamente, posteriormente empezaría a interrelacionarse con las células del epitelio foveolar y con las células parietales produciendo lesión celular con sus enzimas, toxinas y productos metabólicos dentro de los que se destacan fosfolipasas, una citotoxina vacuolizante, una endotoxina que produce daño endotelial, y el amonio resultante de su actividad de ureasa, dando lugar, en las células del epitelio superficial, a “depleción” del moco caracterizada por pérdida de su citoplasma apical, que determina un aumento del diámetro de la luz de las foveolas y a nivel de las células parietales la aparición de edema intracelular, acumulación de gotitas lipídicas citoplasmáticas y formación de cuerpos lamelares que se traducen en el estado de hipoclorhidria transitoria asociado a la fase inicial de la infección (5-8). Simultáneamente, el deterioro de las uniones intercelulares ocasiona defectos en la superficie epitelial que inician una respuesta inflamatoria aguda con migración y exocitosis de polimorfonucleares neutrófilos (Figura 1). Estos ejercerían una acción fagocítica y además, por liberación de enzimas lisosomales y radicales libres, contribuyen activamente a producir el daño tisular, que morfológicamente se caracteriza por erosiones. Estos eventos han sido informados en casos de gastritis y duodenitis agudas (12-14).

Además, se produce infiltración por eosinófilos, los cuales al degranularse liberan proteínas catiónicas tóxicas que generan también daño tisular. Por otra parte, la mucosa responde con cambios regenerativos caracterizados por hiperplasia foveolar, (Figura 2) la cual es también estimulada por el amonio que tiene

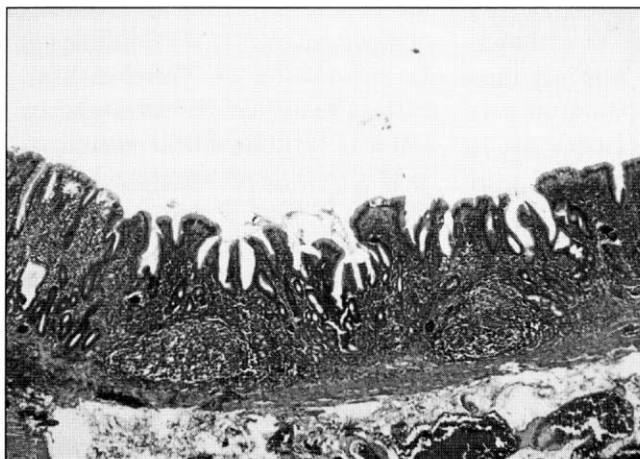


**Figura 1.** Fovéola gástrica con abundantes bacilos con morfología de *Helicobacter* y evocitosis de polimorfonucleares neutrófilos. (Hematoxilina & Eosina 1000x)

capacidad mitogénica; al mismo tiempo, empieza a darse la estimulación antigénica que da lugar a la aparición de infiltrados inflamatorios linfoplasmocitarios, responsables de la producción de inmunoglobulinas, que caracterizan fases posteriores de la infección (14,15). El estímulo antigénico continuado



**Figura 2.** Gastritis crónica superficial: Mucosa antral con infiltrado inflamatorio mononuclear restringido a la lámina propia interfoveolar (superficial) e hiperplasia foveolar regenerativa asociada. (Hematoxilina & Eosina 100x)



**Figura 3.** Gastritis crónica antral difusa. Mucosa antral con denso infiltrado inflamatorio mononuclear que compromete la lámina propia interfoveolar (superficial) e interglandular (profunda) con formación de folículos linfoides. (Hematoxilina & Eosina 25x)

favorece la formación de folículos linfoides, (Figura 3) que de acuerdo con estudios recientes, realizados con base en mapeos extensos de la mucosa obteniendo “macrobiopsias” con pinzas “jumbo”, constituyen un hallazgo muy frecuente y son indicativos de infección por *H. pylori* (16-19). Si bien los folículos

no se encuentran presentes en la mucosa normal, y aún cuando parecen caracterizar la respuesta a la infección, se desconoce con precisión su especificidad (16), ya que se han demostrado también en gastritis no asociadas a *Helicobacter* como la autoinmune, donde la respuesta humoral es también prominente (17).

Durante la fase crónica de la enfermedad suelen producirse episodios intercurrentes de actividad secundarios a acción quimiotáctica, caracterizados por la infiltración de polimorfonucleares neutrófilos que estos permean las glándulas, por la activación continuada del complemento y por la presencia de erosiones superficiales secundarias (15).

Estudios histopatológicos post tratamientos de erradicación, han demostrado la disminución completa del componente agudo, la reducción más lenta de los infiltrados linfoplasmocitarios y de los folículos linfoides y la presencia de fibrosis ligera y distorsión de las criptas como hallazgos residuales (16,18,20).

Desde el punto de vista topográfico la colonización por el *H pylori* es más intensa en el antro que en el cuerpo y un estudio reciente ha comprobado que en el cardias es similar al antro (21). La intensidad de los infiltrados mononucleares y su actividad son también mayores en el antro y el cardias que en el cuerpo, excepto por la formación de folículos linfoides que es más frecuente en el antro (21).

Hay controversia sobre la existencia de una relación directa entre la magnitud de la colonización bacteriana y la respuesta inflamatoria, pues mientras que algunos estudios iniciales respaldaron esta relación, otros posteriores no la demuestran (15,22-26). Adicionalmente, diferencias de virulencia entre diferentes cepas bacterianas contribuirían a determinar la variación de la intensidad de la respuesta inflamatoria y del daño tisular (14,15)

**Histoquímica.** Aunque con la coloración de Hematoxilina-Eosina el *H. pylori* es fácilmente identificable en la mayoría de los casos

(23,27,28) se han realizado grandes esfuerzos por adaptar técnicas de histoquímica con el fin de facilitar la identificación del microorganismo y mejorar la sensibilidad de los estudios histopatológicos de rutina, la cual fluctúa entre 93 y 94% (27,29,30) utilizando coloraciones especiales. Entre las coloraciones utilizadas para identificar el *H pylori* se destacan por su amplia utilización la de Warthin-Starry que brinda un excelente detalle morfológico, pero por ser una coloración argéntica es costosa y de difícil ejecución. Con las coloraciones de Giménez (31) y Giemsa modificada (32), se obtiene un detalle morfológico satisfactorio, son económicas y de fácil ejecución en la mayoría de laboratorios de patología.

Más recientemente Genta y colaboradores desarrollaron una nueva técnica que combina nitrato de plata, acetato de uranilo, azul de Alcian y hematoxilina, que permite visualizar en la misma preparación la bacteria y los hallazgos morfológicos como el tipo de mucosa, los infiltrados inflamatorios, los cambios metaplásicos y además permite identificar objetivamente en estudios de microscopía óptica convencional los microorganismos en las células parietales (33). En este estudio, se compara además la sensibilidad entre la coloración de Warthin-Starry utilizada como "gold-standard" (91%), la coloración combinada (91%) y la Hematoxilina-Eosina - H&E- (79%).

La coloración combinada, ofrece pues indudables ventajas para el patólogo al permitir en una sola preparación identificar simultáneamente hallazgos, que con las técnicas habituales sólo es posible observar usando al menos dos preparaciones. Cabe recordar, que ninguna de estas técnicas es específica

perse, por lo tanto su valor radica en facilitar la identificación del *H pylori* por sus características morfológicas en cuanto a tamaño, forma y localización gracias al contraste que le producen a la bacteria con el moco superficial y el tejido.

En nuestro medio, sin embargo, donde es usual tener en los laboratorios de histotecnología limitaciones económicas y tecnológicas, éstas pueden suplirse utilizando una secuencia diagnóstica que incluya inicialmente una búsqueda exhaustiva de la bacteria en preparaciones de H&E de excelente calidad y en caso de no identificarse el *H. pylori* recurrir a coloraciones especiales sencillas y económicas como la de Giemsa modificada o Giménez para complementar su búsqueda.

Adicionalmente, conviene anotar que la sensibilidad de los estudios histológicos está influenciada por el muestreo debido a la falta de uniformidad de la distribución del microorganismo en la mucosa o la presencia de extensas áreas de metaplasia intestinal cuyo microambiente no es permisivo para la colonización por éste agente. Por lo tanto a mayor número de biopsias mejor sensibilidad; en nuestra experiencia, cuatro fragmentos que incluyan curvatura menor y mayor pared anterior o posterior, en antro y cuerpo constituyen un muestreo adecuado, no sólo para la identificación del microorganismo, sino también para una clasificación más específica del tipo de proceso patológico ulceroinflamatorio asociado, aunque en opinión de Genta y col sólo un mapeo con representación de toda la mucosa gástrica permitiría un muestreo suficiente (16,20,21).

Además de éstas técnicas, se han aplicado métodos inmunohistoquímicos para la demostración de el

microorganismo (34,35), las cuales a diferencia de las técnicas histoquímicas permiten su identificación específica aún de "formas cocoides" de la bacteria por involucrar el uso de anticuerpos específicas contra la bacteria, pero por su costo y disponibilidad tendrían indicación en nuestro medio en trabajos de investigación.

**Aspectos específicos**

**Gatritis aguda.** Se caracteriza por la presencia de infiltrado inflatorio de polimorfonucleares neutrófilos, asociados a edema, congestión y hemorragia en ausencia de componente inflamatorio mononuclear. Es producida por drogas, alcohol y otros irritantes y algunos casos pueden representar la fase inicial de la infección por *H pylori*. En estos casos la identificación del microorganismo es particularmente difícil (12,14).

**Gatritis crónica.** Bajo esta denominación se agrupan un conjunto complejo de entidades clínicopatológicas que se caracterizan por la inflamación crónica de la mucosa gástrica, pero que difieren en sus mecanismos etiopatogénicos; aunque la gastritis crónica es multifactorial desde el punto de vista etiológico, pero el *H pylori* se considera actualmente su principal agente causal. Conviene recordar que aún cuando la endoscopia aporta algunos elementos para su identificación y algunas técnicas como la de ureasa rápida o el "test" respiratorio permiten detectar indirectamente la presencia del *H. pylori*. El diagnóstico específico de la gastritis crónica es histológico, por lo tanto siempre deben tomarse biopsias para estudio histopatológico por cuanto su clasificación precisa tiene implicaciones pronósticas y permite definir objetivamente la intensidad del proceso. Existen

múltiples clasificaciones de la gastritis crónica (14,36) basadas en diferentes abordajes del problema y aunque ninguna puede considerarse ideal, se utilizará la clasificación propuesta por P.Correa (37) por su amplia difusión y porque en nuestra opinión correlaciona mejor los cambios histopatológicos con los aspectos etiopatogénicos. Sin embargo, considerando el amplio uso por parte de los gastroenterólogos y endoscopistas de la clasificación de Sydney. Esta se basa en criterios topográficos, morfológicos y etiológicos; fue revisada recientemente por un grupo internacional de patólogos (37A), para incluir aspectos que antes no consideraba, tales como la gastritis crónica atrófica multifocal, entidad muy relacionada con el proceso secuencial que da lugar al carcinoma gástrico de tipo intestinal (Tablas 1 y 2) (37).

**Tabla 1.** Clasificación de la Gastritis Crónica según Correa.

GC NO ATRÓFICAS	GC ATRÓFICAS
GC superficial	GC atrófica corporal difusa
GC antral difusa	GC atrófica multifocal
	G Postgastrectomía

Otros tipos no incluidos: G química (tipo C), G erosiva crónica (Varioliforme), G linfocítica, G eosinofílica, G granulomatosa (E Crohn, sarcoidosis, Cuerpo extraño, idiopática), G hipertróficas, G específicas (por Bacterias, diferentes de *H. pylori*, virus, hongos, parásitos).

**Gatritis crónica superficial (Sinonimia: G simple).** Se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios limitados a la lámina propia superficial, localizada entre las foveólas (Figura 2). Desde el punto de vista topográfico, puede localizarse en cualquier área de la mucosa. Al parecer representa la forma inicial de los otros tipos de gastritis y se la ha relacionado con la ingesta de irritantes como la sal, el alcohol, drogas, especies y con la infección por *H. pylori*.

**Tabla 2.** Aspectos morfológicos de la clasificación de Sidne y de la gastritis crónica, revisada por el grupo de trabajo de Houston.

Tipo de Gastritis	Etiología
NO ATRÓFICA	<i>H. pylori</i>
ATRÓFICA	Autoinmune
	Autoinmunidad
Atrófica multifocal	<i>H. pylori</i>
	Dieta
	Factores ambientales
FORMAS ESPECIALES	
Química	Irritación química
	Bilis
	Antinflamatorios no esteroideos
	otros?
Radiación	Radiación
Linfocítica	Idiopática
	Mecanismo inmune
	Drogas
	<i>H. pylori</i> ?
Granulomas	Enf. de Crohn
No infecciosas	Sarcoidosis
	Cuerpo extraño
	idiopática
Otras infecciosas	Bacterias diferentes del <i>H. pylori</i>
	Virus
	Hongos
	Parásitos

En las regiones donde la prevalencia de la infección es alta, como en nuestro medio, su ocurrencia estaría asociada a ésta, comprometiendo el antro y en regiones con alta incidencia de gastritis autoinmune precedería en la mucosa oxíntica el desarrollo de gastritis atrófica corporal difusa (37,38).

**Gastritis crónica antral difusa (Sinonimia: G antral, G de tipo B, G hipersecretora, G intersticial).** Se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios en todo el espesor de la lámina propia, tanto la que se encuentra localizada entre las foveólas, como la localizada entre las glándulas; en algunas ocasiones, la densidad de los infiltrados al separar las glándulas puede dar la falsa impresión de atrofia (37,38) (Figura 3).

De otro lado, la incidencia de esta entidad es mayor en niños y adultos jóvenes en quienes la formación de folículos linfoides es más frecuente por lo que su aspecto endoscópico suele ser micronodular (16-19). Desde el punto de vista topográfico y de acuerdo con los resultados del estudio de Genta sobre el compromiso de la mucosa cardial, este término quizás deba ser reconsiderado, tomando en cuenta que la colonización y la respuesta inflamatoria en esta área es similar a la que se encuentra en el antro (21); cuando esta comprometida la mucosa corporal, suele presentar una gastritis superficial de mucha menor intensidad que la del antro.

Esta es la forma de gastritis crónica más frecuentemente relacionada con infección por *H. pylori*, (virtualmente el 100% de los casos) y se la encuentra asociada a úlceras duodenales y pilóricas (14,16-19,26,37,38).

**Gastritis crónica atófica corporal difusa (Sinonimia: Gastritis autoinmune, Gastritis tipo A, G corporal, G metaplásica atrófica de tipo A).** Esta entidad se asocia a la producción de anticuerpos contra el factor intríneco de la vitamina B12, el cual es producido por las células parietales, afecta la mucosa oxíntica presentándose inicialmente como una gastritis crónica fundocorporal superficial con desarrollo posterior de atrofia difusa a este nivel y aparición de metaplasia intestinal, generando disminución progresiva de la producción de ácido hasta la aclorhidria; el antro por su parte suele conservarse indemne.

Este cuadro se presenta más frecuentemente en países del norte de Europa y es inusual en nuestro medio y no se ha encontrado asociada a infección por *H. pylori* (14,26,37,38).

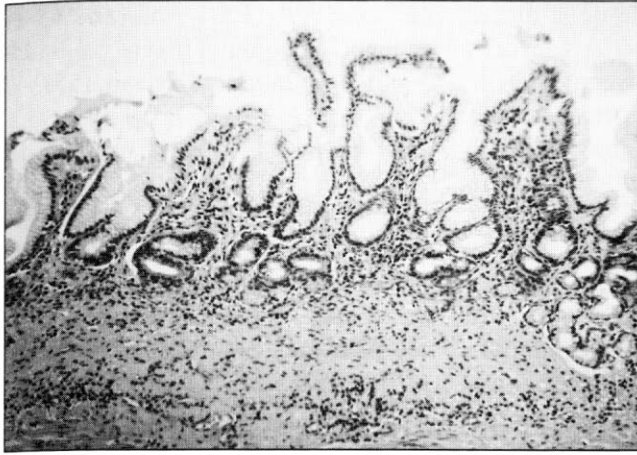
**Gastritis crónica atrófica multifocal (Sinonimia: G ambiental, G de tipo B y AB, Pangastritis, G metaplásica atrófica de tipo B).** Constituye la forma de gastritis atrófica más frecuente, siendo de ocurrencia frecuente en regiones con alta incidencia de cáncer gástrico donde afecta predominantemente a hombres luego de la quinta década de la vida, también se asocia a la presencia de úlcera gástrica. Su aparición es precedida por una gastritis crónica superficial del antro e histológicamente se caracteriza por la pérdida progresiva de glándulas antropilóricas y fundocorporales (atrofia multifocal) (Figura 4) con aparición subsecuente de metaplasia intestinal que inicialmente afecta la incisura angularis, extendiéndose, a medida que progresa, a áreas vecinas de la curvatura menor y de las paredes anterior y posterior como múltiples focos que coalescen hasta comprometer al cabo de muchos años la totalidad de la mucosa (14, 26,37,38).

Está involucrada dentro del proceso secuencial de múltiples etapas de la carcinogénesis gástrica que incluye Gastritis superficial, G atrófica multifocal con metaplasia tipo III (colónica), aparición posterior de cambios displásicos y ulterior progresión a adenocarcinoma de tipo intestinal. Su etiología está determinada por múltiples factores que interactúan con la mucosa, y entre sí, favoreciendo su evolución e incrementando el riesgo de progresión a carcinoma; se asocia a dietas pobres en frutas y otros vegetales frescos los cuales son ricos en micronutrientes protectores como el betacaroteno y el ácido ascórbico. Está asociada además con la ingesta excesiva de sal y otros agentes irritantes que producen daño de la mucosa determinando su inflamación

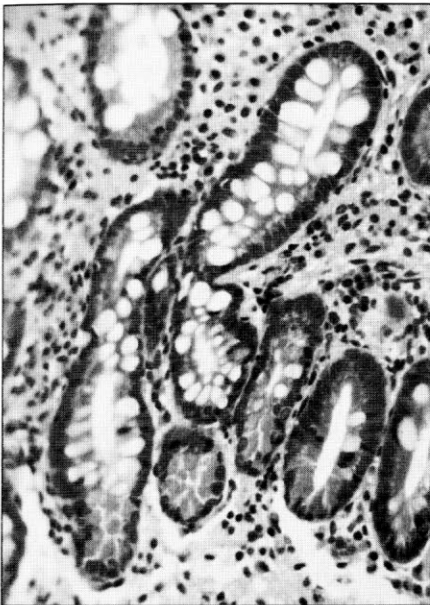
crónica y promoviendo el proceso de carcinogénesis (39,40,41). La prevalencia de infección por *H. pylori* en estudios histológicos ha sido informada entre el 43.5 y 89.5% (39) en diferentes series. Esta disparidad de resultados se debe a la incapacidad de la bacteria para colonizar la mucosa con metaplasia intestinal y a la falta de muestreos sistemáticos amplios que garanticen la presencia de mucosa sin cambios metaplásicos para los estudios histopatológicos.

Su asociación con el *H. pylori* ha permitido postular un modelo patogénico en el cual la bacteria induce inflamación crónica de la mucosa de muchos años de evolución, con la aparición posterior de atrofia y metaplasia de tipo intestino delgado (tipo-I) (Figura 5) como respuesta adaptativa de la mucosa para evitar su colonización, lo que a su vez genera hipoclorhidria que favorece el sobrecrecimiento de bacterias coliformes que determinarían el cambio de la mucosa a metaplasia colónica (tipo III). Esta última se considera una condición premaligna, sobre la cual aparecen cambios displásicos que pueden progresar a cáncer como resultado del daño persistente de la mucosa y por la acción de carcinógenos (12,37-43).

**Gastritis post gastrectomía. (Sinonimia: G por reflujo, G del muñón, estomitis, G quística poliposa).** Se presenta como consecuencia de gastrectomías y gastroenteroanastomosis del tipo Billroth-I y II que se asocian a reflujo biliar, en pacientes que previamente tenían gastritis asociada a *H. pylori*. El microorganismo desaparece en la medida que se producen los cambios de éste tipo de gastritis, consecuencia de la pérdida del efecto trófico de la gastrina sobre las células parietales por la antrectomía y por la



**Figura 4.** Gstritis crónica atrófica multifocal. Mucosa antral con acentuada atrofia, caracterizada por la pérdida casi completa de glándulas antro-pilóricas con discreto infiltrado inflamatorio mononuclear en el corion e hiperplasia foveolar regenerativa. (Hematoxilina & Eosina 100x)



**Figura 5.** Metaplasia de tipo intestino delgado. Nótese la presencia focal de borde en cepillo (absortivo) y de células de Paneth. (Hematoxilina & Eosina 400x)

acción del reflujo biliar. Este tipo de gastritis se caracteriza histológicamente por atrofia de la mucosa corporal, con aparición de metaplasia pseudopilórica e hiperplasia foveolar y, en algunos casos, metaplasia intestinal y presencia de dilatación glandular (37,38,44).

**Gstritis química (Sinonimia: Tipo C, G Reactiva).** Esta entidad se asocia a reflujo alcalino con estómago indemne o a la ingestión de

AINES; se caracteriza por la presencia de hiperplasia foveolar prominente, edema y congestión en ausencia de infiltrados inflamatorios significativos y de *Helicobacter* (14,26,44,45).

**Gastritis erosiva crónica. (Sinonimia: G varioliforme o verrucosa,**

**Erosiones prepilóricas crónicas).**

Se considera que no constituye por sí sola una entidad nosológica, sino que corresponde a una respuesta tisular "hiperérgica" asociada a otros tipos de gastritis. Endoscópicamente se caracteriza por la presencia de pliegues engrosados o de nodulaciones solitarias o múltiples en la región antro pilórica de 2 a 10 mm de diámetro con una depresión o erosión aftoide central. Histológicamente se caracteriza por acentuada hiperplasia foveolar regenerativa, fibromusculosis, predominancia de infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares neutrófilos sobre el mononuclear y a veces erosiones de acuerdo a su estado evolutivo. En nuestro medio la hemos encontrado asociada a infección por *H pylori* en 95% de los casos (46) mientras que en estudios previos se ha visto asociada con mayor frecuencia a procesos alérgicos o a consumo de antiinflamatorios no esteroideos (47, 48).

**Gastritis linfocítica.** Es un tipo infrecuente de gastritis crónica que se caracteriza desde el punto de vista endoscópico por la presencia de lesiones similares a las de la G erosiva crónica, pero de localización fundocorporal e histológicamente

por exocitosis de linfocitos T maduros CDB en el epitelio foveolar. Este hallazgo es similar al que se observa en enfermedad celiaca. En estudios histológicos se la ha encontrado asociada a *Helicobacter* entre 8 y 41% de los casos aunque estudios serológicos muestran una asociación mayor. Como mecanismo patogénico se ha propuesto una respuesta inmunológica anormal de la mucosa a un antígeno local que bien podría ser el *H. pylori* (14,26,49,50).

**Gastritis Eosinofílica.** Es una entidad infrecuente que se presenta en individuos con manifestaciones de atopia en otros órganos; suele presentarse en asociación con enteritis y/o colitis eosinofílica y se caracteriza por eosinofilia periférica y tisular y no se asocia a infección por *H pylori* (14).

**Enfermedad Ulceropéptica.** La relación entre la infección por *H pylori* y la enfermedad ulceropéptica está determinada por su asociación con gastritis crónica (6,8,9,22, 23,51,52). La úlcera duodenal y la pilórica se asocian en la mayoría de los casos a gastritis crónica antral difusa y ésta a su vez se relaciona casi invariablemente a infección por *H pylori*. En ésta situación se ha demostrado una mayor densidad de microorganismos y mayor intensidad de respuesta inflamatoria en el antro que en el cuerpo. Además, la úlcera duodenal se asocia de manera constante a la presencia de metaplasia gástrica, la cual se considera una respuesta adaptativa a la hiperacidez derivada de la gastritis crónica antral difusa y no se relaciona con gastritis crónica atrófica multifocal, la cual cursa con hipoclorhidria. Los focos de metaplasia gástrica pueden, a su vez, ser colonizadas por la bacteria dando como resultado cuadros de duodenitis péptica, la cual se caracteriza por inflamación aguda y

presencia de cambios epiteliales regenerativos, apareciendo el infiltrado mononuclear. La persistencia de este cuadro conduce a erosiones y ulceración duodenal franca. La metaplasia gástrica se diferencia de la heterotopia gástrica por que en la segunda se encuentran además de epitelio foveolar células parietales y principales. El papel patogénico de la bacteria en la úlcera duodenal también se ha puesto de manifiesto con la significativa disminución de recidivas que se presenta en pacientes que reciben tratamientos de erradicación (13,14, 23,51,52) La úlcera gástrica por su parte se relaciona con la presencia de gastritis crónica atrófica multifocal con grados variables de metaplasia. En estas circunstancias la prevalencia de la infección es un poco menor, sin embargo algunos estudios dan un papel preponderante al

*Helicobacter* en su etiología, que al parecer involucra otros factores como reflujo biliar y consumo de antiinflamatorios no esteroideos. En la úlcera gástrica, a diferencia de la duodenal, no se han encontrado diferencias apreciables en cuanto a densidad de la colonización ni de la severidad de la inflamación en cuerpo y antro (15,53,54). Por otra parte, se ha llamado la atención sobre la existencia de cepas ulcerogénicas de *H pylori* que poseen una citotoxina de 120 Kd y contra la cual se detectan anticuerpos en proporción significativamente mayor en individuos que desarrollan daño epitelial prominente y ulceración (15). Recientemente se ha demostrado *in vitro*, además, que algunas cepas de la bacteria son capaces de inducir la producción factor activador plaquetario (PAF) a partir de sus precursores presentes en

la mucosa. Esta sustancia es reconocida como el mayor mediador lipídico de la ulcerogénesis (55).

**Esófago de Barrett.** La relación del *H pylori* con ésta entidad ha sido demostrada entre 0 y 52% de los casos en diferentes series, utilizando diferentes metodologías, mientras que su presencia en la mucosa gástrica de los pacientes a quienes se les tomó biopsias gástricas fué informada entre 38 y 44%. La bacteria siempre se ha encontrado colonizando únicamente la mucosa de Barrett de tipo cardial o corporal y siempre asociada a colonización simultánea de la mucosa gástrica, hecho que ha permitido concluir que su presencia en éste nivel es un epifenómeno que requiere invariablemente de la colonización del estómago y no juega un papel importante en la etiopatogénesis de éste proceso (56).

## REFERENCIAS

1. **Warren Jr, Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium and active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
2. Astra. An explosion of research in: The story of *Helicobacter pylori*, a decade of progress. Oxford clinical communications. Oxford 1995: 2.
3. **Klein PD, Graham DY.** Detection of *Campylobacter pylori* by the 13-C urea breath test in: Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell scientific publications. Oxford 1989: 94-105.
4. **Lingwood CA, Law H, Pellizari A et al.** Gastric glycerolipid as a receptor for *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1989; 2: 238-241
5. **Steer HW.** Ultrastructure of *Campylobacter pylori* in vivo in: Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell scientific publications. Oxford 1989: 146-154.
6. **Goodwin CS, Armstrong JA, Marshall BJ.** *Campylobacter pylori*, gastritis and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1986; 39: 353-365.
7. **Kazi JL, Sinniah R, Zaman V et al.** Ultrastructural study of *Helicobacter pylori* associated gastritis. *J Pathol* 1990; 161: 65-70.
8. **Chan WY, Hui PK, Leung KM, Thomas TMM.** Modes of *Helicobacter* colonization gastric epithelial damage. *Histopathol* 1992;21:521-528.
9. **Steer HW.** The gastroduodenal epithelium in peptic ulceration. *J Pathol* 1985; 146: 355-362
10. **Hazell SL, Lee A, Brady L et al.** *Campylobacter pylori* and gastritis. Association with intercellular spaces and adaptation to environment of mucosa as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis* 1986; 153: 658-663.
11. **Chen XG, Correa P, Offerhaus J et al.** Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter*-like organisms. *Am J Clin Pathol* 1986; 86: 575-581
12. **Rocha GA, Queiroz D, Mendes EN et al.** *Helicobacter pylori* acute gastritis: Histological, endoscopic, clinical and therapeutic features. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1592-1595
13. **Satoh K, Kimura K, Yoshida Y et al.** Relationship between *Helicobacter pylori* colonization and acute inflammation of the duodenal mucosa. *Am J Gastroenterol* 1993;88:360-363
14. **Waytt JI.** Histopathology of gastroduodenal inflammation: The impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathol* 1995;26: 1-15.
15. **Genta R, Graham D.** *Helicobacter pylori*: The new bug on the (paraffin) block. *Virchows Arch* 1994; 425: 339-347.
16. **Genta R, Hamner HW, Graham DY.** Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993;24: 577-583.
17. **Genta R, Hamner W.** The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 740-743.
18. **Gutiérrez O, Ricaurte O, Correa P.** Antritis nodular en adultos: estudio descriptivo y terapéutico con bismuto mas furazolidona en: Gutiérrez O, Pérez M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la patología gastroduodenal por *Helicobacter pylori* 1993. Instituto farmacológico colombiano. Bogotá: 101-105.
19. **Gutiérrez O., Ricaurte O.** Antritis nodular en adultos: Relación con el

- Helicobacter pylori*. Rev. Fac. Med. UN Col. 1996;44: 4-8.
20. **Genta R, Lew G, Graham DY.** Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Modern Pathol* 1993; 6: 281-289.
  21. **Genta R, Huberman RH, Graham DY.** The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1994; 25: 915-919
  22. **Blaser MJ.** Gastric *Campylobacter*-like organisms, gastritis and peptic ulcer disease. *Gastroenterol* 1987;93: 371-383.
  23. **Yardley JH, Paull G.** *Campylobacter pylori*: A newly recognized infectious agent in the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 1988;12 (suppl 1):89-99.
  24. **Ramírez-Ramos A.** Histopatología de la infección por *Campylobacter pylori* en: *Campylobacter pylori* y patología gastroduodenal 1988. Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima: 117-133.
  25. **Le Bodic MF, 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.
  26. **Dixon MF.** *Campylobacter pylori* and chronic gastritis in: Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell scientific publications. Oxford 1989: 106-116.
  27. **Wyatt JI, Gray SF.** Detection of *Campylobacter pylori* by histology in: Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell scientific publications. Oxford 1989: 63-68
  28. **Rollason TP, Stone JN, Rhodes JM.** Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. *J Clin Pathol* 1984;37:23-26.
  29. **Lamouliatte H, Megraud F, De Mascarel I et al.** *Campylobacter pyloridis* and epigastric pain: endoscopic, histological and bacteriological correlations. *Gastroenterol Clin Biol* 1987; 11: 212-216.
  30. **Morris A, Ali MR, Brown P et al.** *Campylobacter pylori* infection in biopsy specimens of gastric antrum: Laboratory diagnosis and stimation of sampling error. *J Clin Pathol* 1989; 42: 727-732.
  31. **Mc Mulln, Walker MM, Bais LA et al.** Histological identification of *Campylobacter* using Giménez technique in gastric antral mucosa. *J Clin Pathol* 1987;40:464-465
  32. **Gray SF, Wyatt JI, Rathbone BJ.** Symplified techniques for identifying *Campylobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1986; 39: 1279.
  33. **Genta R, Robason GO, Graham DY.** Simultaneous visualization of *Helicobacter pylori* and gastric morphology: a new stain. *Hum Pathol* 1994;25: 221-226.
  34. **Barbosa J, Queiroz DMM, Edilberto N et al.** Immunohistochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med* 1988;112: 523-525.
  35. **Engstran L, Pahlson L, Gustavsson S et al.** Monoclonal antibodies for rapid identification of *Helicobacter pyloridis*. *Lancet* 1986;2:1403-1404.
  36. **Ricaurte O, Gutiérrez O.** Gastritis crónica en: Alvarado J, Otero W, Archila PE, Rojas E. *Gastroenterología y Hepatología*. Impreandes presencia SA, Santa Fe de Bogotá 1996: 294-303.
  37. **Correa P.** Chronic gastritis: a clinicopathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83: 504-509
  - 37 A. **Dixon MF., Genta RM, Yardley JH, Correa P.** And the participants in the international workshop in the histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J. Sug Pathol* 1996;20:1161-1181.
  38. **Correa P, Muñoz N, Cuello C et al.** The role of *Campylobacter pylori* in gastroduodenal disease in: Fenoglio-Preisser C. Progress in surgical pathology. Field & Wood, Philadelphia 1989;10:191-209
  39. **Correa P, Ruiz B.** *Campylobacter pylori* and gastric cancer in: Rathbone BJ, Heatley RV. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Blackwell scientific publications. Oxford 1989: 139-145.
  40. **Correa P.** A Human model of carcinogenesis. *Cancer Research* 1988;48: 3554-3560
  41. **Correa P.** *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (suppl 1): S37-S43.
  42. **Dobrilla G, Benvenuti S, Anplatz S, Zancanella L.** *Helicobacter pylori*, gastrite chronique, métaplasie intestinale, dysplasie et cancer gastric. *HepatoGastro* 1995;2: 151-158.
  43. **Genta RM.** *Helicobacter pylori* as a promoter of intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7 (suppl): 25-30.
  44. **O'Connor HJ, Waytt JI, Dixon MF.** *Campylobacter*-like organisms and reflux gastritis. *J Clin Pathol* 1986; 39: 531-534.
  45. **Dixon MF.** La gastrite par reflux. *Acta Endosc* 1990; 20: 463-469
  46. **Gutiérrez O, Escobar CM, Ricaurte O, Angel A.** Características clínicas, endoscópicas e histológicas de la gastritis erosiva crónica en: Gutiérrez O, Pérez M. Avances en el diagnóstico y tratamiento de la patología gastroduodenal por *Helicobacter pylori* 1993. Instituto farmacológico colombiano. Bogotá: 95-100
  47. **Franzin G, Manfrini C, Musola R et al.** Chronic erosions of the stomach- a clinical, endoscopic and histological evaluatio. *Eendosc* 1984;16:1-5.
  48. **Berstad A, Nesland A.** Erosive prepyloric changes (EPC)- a new entity. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22 (suppl 128): 94-100.
  49. **Dixon MF, Waytt JI, Burke DA et al.** Lymphocytic gastritis- relationship to *Campylobacter pylori* infection. *J Pathol* 1988: 125-132.
  50. **Wolber R, Owen D, Del Buono et al.** Lymphocytic gastritis in patients with celiac or sprue-like intestinal disease. *Gastroenterol* 1990; 98: 310-315.
  51. **Quintero GA, Williams J, Wingate D et al.** A microbiological etiology for gastritis and peptic ulceration. *World J Surg* 1988; 12: 1-4.
  52. **Rathbone BJ, Waytt JI, Heatley RV.** *Campylobacter pylori* a new factor in peptic ulcer disease. *Gut* 1986;27: 635-641.
  53. **Leung KM, Hui PK, Chan WY et al.** *Helicobacter pylori*-related gastritis and gastric ulcer. A continuum of progressive epithelial degeneration. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 569-574.
  54. **Genta RM, Robason GO, Graham DY.** Inflammatory responses and intensity of *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal and gastric ulcer: Histopathologic analysis with a new stain. *Acta Histochem Cytochem* 1995; 28: 67-72
  55. **Sobhani Y, Cherifi Y, Bado.** Propriétés biologiques et implications physiopathologiques. *Hepato-Gastro* 1995;2: 165-172.
  56. **Ricaurte O, Fléjou J-F, Vissuzaine C, Goldfain D, Rotenberg A et al.** *Helicobacter pylori* infection in patients with Barrett's oesophagus: a prospective immunohistochemical study. *J Clin Pathol* 1996;49: 176-177.