

6

HELICOBACTER PYLORI: ¿CIENCIA O FICCION?

* Francisco Javier Mejía Sarasti

RESUMEN

En 1983, se describió la presencia del *Helicobacter Pylori* (HP), en el moco gástrico de biopsias procedentes de pacientes con Enfermedad Acido Péptica (EAP). Desde entonces más de mil artículos han aparecido acerca del tema. La mayor asociación encontrada entre este bacilo y la patología del Tracto Gastrointestinal Superior (TGIS), ha sido con gastritis tipo B y Úlcera Duodenal (UD).

Se desconoce mucho del tema, pero no se puede negar el gran paréntesis abierto, por este hallazgo, al entendimiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal.

El HP es para muchos investigadores uno de los más importantes factores en la balanza de los mecanismos agresores y protectores de la mucosa gastroduodenal, aunque no se sabe completamente cómo altera el equilibrio de dichos mecanismos.

Este artículo hace una revisión de una pequeña parte de la extensa carrera hecha por el HP en los últimos años. Su fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: *Helicobacter Pylori*, Enfermedad Acido-Péptica, Bismuto.

* Estudiante de Medicina, IX semestre U.P.B.

Separatas: A.A. 3677 Medellín

SUMMARY

In 1983, the presence of *Helicobacter Pylori* (HP), in the gastric mucus of biopsy from patients with Peptic Ulcer Disease (PUD), was described. A lot of articles had been published about this subject since then. Most links between this bacillus and the upper gastrointestinal pathology has been with gastritis tipe B and Duodenal Ulcer (DU).

Bynow, we still do not know very much about this subject, but we can not deny the great horizons created for this find, towards the understanding of the gastroduodenal disease.

HP is assumed by a lot of investigators as one of the most important factors for balance of aggressive and protector mechanisms of the gastroduodenal mucus, although it is not completely know how the balance of this mechanism are disturbed.

This articule makes a review of a little part of the wide development obtained for HP in the last years. Its physiopathology, epidemiology, diagnostic and treatment.

Key Word: *Helicobacter Pylori*, Peptic Ulcer Disease, Bismuth.

INTRODUCCION

En 1983, el Dr. Warren y el Dr. Marshal describieron la presencia de bacilos curvos no identificados, en biopsias de mucosa gástrica de pacientes con Gastritis Crónica (GCA) (1). En 1984, demostraron la bacteria asociada a la úlcera péptica (UP) (2).

A partir de este llamado de atención, en menos de diez años las publicaciones al respecto se han sucedido sin cesar en toda la literatura médica; y han suscitado la formación de grupos escépticos entre los gastroenterólogos, en relación con la importancia de esta bacteria en la patogénesis de la enfermedad del TGIS, y más específicamente en la EAP, así como de grupos dedicados únicamente a demostrar la interrelación bacteria- enfermedad, como el conformado en Los Angeles en el Centro Médico de la Universidad del Sur de California (3) y por el propio Dr. Marshal.

LA BACTERIA

Las bacterias que el Dr. Warren describió inicialmente como espiriladas y gram negativas, fueron designadas, por su similitud con el género *Campylobacter*, como C10 (*Campylobacter like Organism*). Posteriormente fue llamado, erróneamente, *Campylobacter Pylori* (4), por sus requerimientos nutricionales y atmosféricos. En 1989, tras estudios de ultraestructura se determinó la creación de un nuevo género, *Helicobacter*, en el cual la bacteria fue englobada, denominándose definitivamente *Helicobacter Pylori* (HP) (5).

Con la denominación final, el género refleja las dos formas adoptadas por el microorganismo:

Helico - forma helicoidal - in vivo

Bacter - semeja un bacilo - in vitro (6)

La primera vez que se reportaron gérmenes en el epitelio gástrico humano ulcerado, fue hace ochenta años, pero se pensó en ellos como saprofitos (1,4,6,7).

El HP es, como dijimos antes, gram negativo, un bacilo espirilado, con 4-6 flagelos y muy móvil (7). La bacteria sólo ha sido aislada en epitelio de tipo gástrico, inclusive en mucosa gástrica ectópica, en esófago de Barrett (8), metaplasia gástrica en duodeno (9); pero no ha sido aislada nunca en saliva, bills, mucosa gingival, colon, líquido yeyunal, vagina o uretra (6,10).

Los mecanismos de infección y la forma como el HP llega a la mucosa gástrica, aún se desconocen. Hasta el momento no existe un completo modelo animal pero hay varios informes en busca de este ítem (11,12,13,14). El gran problema que existe en la elaboración del modelo animal para la infección por HP es su estricto rango de huéspedes: lechones (11,12,13) y primates no humanos (14).

En 1987, Lambert y col. reportaron la colonización de lechones gnotobióticos con el HP. Trabajaron con diez animales de experimentación a los que pusieron 20 mgrs. de ranitidina I.M. Luego inocularon vía oral con una solución alcalina a seis de ellos con el HP, aislado de un paciente con UD, los otros cuatro lechones recibieron la solución alcalina sin HP. Al sacrificar a los lechones, se pudo aislar al HP de los seis animales expuestos, pero sólo en el TGIS, nunca en otro sitio del tracto digestivo. Los controles no fueron infectados. En la mucosa de los lechones que sí lo fueron se desarrolló un infiltrado de células inflamatorias crónicas (12).

Igualmente Lee y col. reportaron un pequeño modelo animal de la gastritis crónica activa humana causada por el HP, en una publicación de 1990. Ellos utilizaron una bacteria aislada del estómago de un gato, que posee mucha relación con el HP y que llamaron provisionalmente '*Helicobacter Fells*' (HF). Emplearon ratones que, 2-3 semanas

después de haber sido inoculados con el HF, presentaron todos un infiltrado eosinófilo y neutrófilo formando microabscesos. A las ocho semanas hubo un pequeño aumento en los nódulos linfoides de la submucosa. Los ratones, estériles al comienzo del estudio, que recibieron HF, no presentaron ninguna infección en el tracto digestivo, excepto la causada por el HF que sólo fue hallado en el estómago, y duodeno (un ratón). Si un animal libre de gérmenes es inoculado vía oral con un microorganismo, este coloniza todo el tracto digestivo, pero el HF no lo hizo. Los cambios histológicos encontrados fueron semejantes a los hallados en humanos con infección por HP: una fuerte colonización bacteriana del antro y el fundus, luego una gastritis crónica activa con predominio de infiltrado mononuclear, asociado a neutrófilos intraepiteliales e intersticiales. La única diferencia se dio en el lugar comprometido, pues en los ratones el mayor compromiso apareció debajo de la glándula y en los humanos, más arriba (11).

En los humanos se ha informado la ingesta de HP, en voluntarios asintomáticos, apareciendo síntomas. El Dr. Morris, luego de haber determinado la ausencia de la bacteria en su estómago y sabiendo que su histología fue normal, ingirió 4×10^7 Unidades Formadoras de Colonias (UFC) de HP, procedente de un cultivo preparado por el Dr. Marshall. Al momento de la ingesta tenía un pH de 1.7 y el HP no pudo ser aislado de su estómago, a la vez que permaneció normal el examen histológico gástrico. Falló la tentativa. Posteriormente, el mismo voluntario ingirió HP, aislado de una mujer con gastritis crónica pero esta vez el paciente tomó 800 mgrs. de cimetidina, cuatro horas antes, y su pH era de 7.5. Los síntomas de epigastralgia, llenura fácil, náuseas y otras manifestaciones del tracto gastrointestinal, aparecieron dos días después y su pH era 1.1; en los días 3-5, la sintomatología se hizo más fuerte y desapareció a los doce días. El HP fue aislado del antro al día quinto, el pH aumentó al día

once y ese mismo día apareció gastritis en el fundus. Al día veinticinco comenzó a tomar Doxiciclina, 200 mgrs. por día, luego tomó subsalicilato de Bismuto, 2400 mgrs. por día y no se volvió a aislar el HP en las biopsias posteriores. Se discute si a bajo pH se necesitará mayor inóculo o si acaso el HP no puede infectar en pH ácido, y si la disminución del pH sucede por falla en la producción de ácido, retrodifusión de hidrogeniones o neutralización de ácidos (15).

El Dr. Marshall llenó los postulados de Koch para el HP, en una publicación de 1985 (16). En ese año una carta en Lancet, anónima, revela cómo el Dr. Marshall había tragado 109 de UFC de HP en una solución alcalina. Se confirmó por endoscopia y examen histológico la presencia de gastritis, siendo posible aislar el HP en cultivos. El investigador fue tratado con tinidazol y desaparecieron sus síntomas (17).

Una revisión del HP como enfermedad infecciosa, analizó los diferentes postulados de Koch. El primero: el organismo debe ser visto asociado a la enfermedad; no es problema, pues la asociación HP-Gastritis Crónica tipo B, es muy fuerte y ha sido suficientemente demostrada. El segundo postulado: el microorganismo debe ser aislado y crecer en cultivo puro; ya ha sido satisfecho por varios investigadores. El tercer postulado: requiere reproducir la enfermedad en un animal susceptible por inoculación con el microorganismo del cultivo puro; provoca algunos problemas, pues ya se expuso lo difícil que ha resultado hacer un modelo animal que reproduzca bien la EAP asociada al HP. Los primates no humanos no son muy útiles, ya que su estómago no es estéril. Los experimentos en humanos, no han podido mostrar más que gastritis aguda hipoclorhídrica, lo cual no puede afirmarse que lleve a una gastritis crónica o a una úlcera. El cuarto postulado: de la infección inducida debe ser aislado el mismo microorganismo; depende, sin embargo, de la realización del tercero (18).

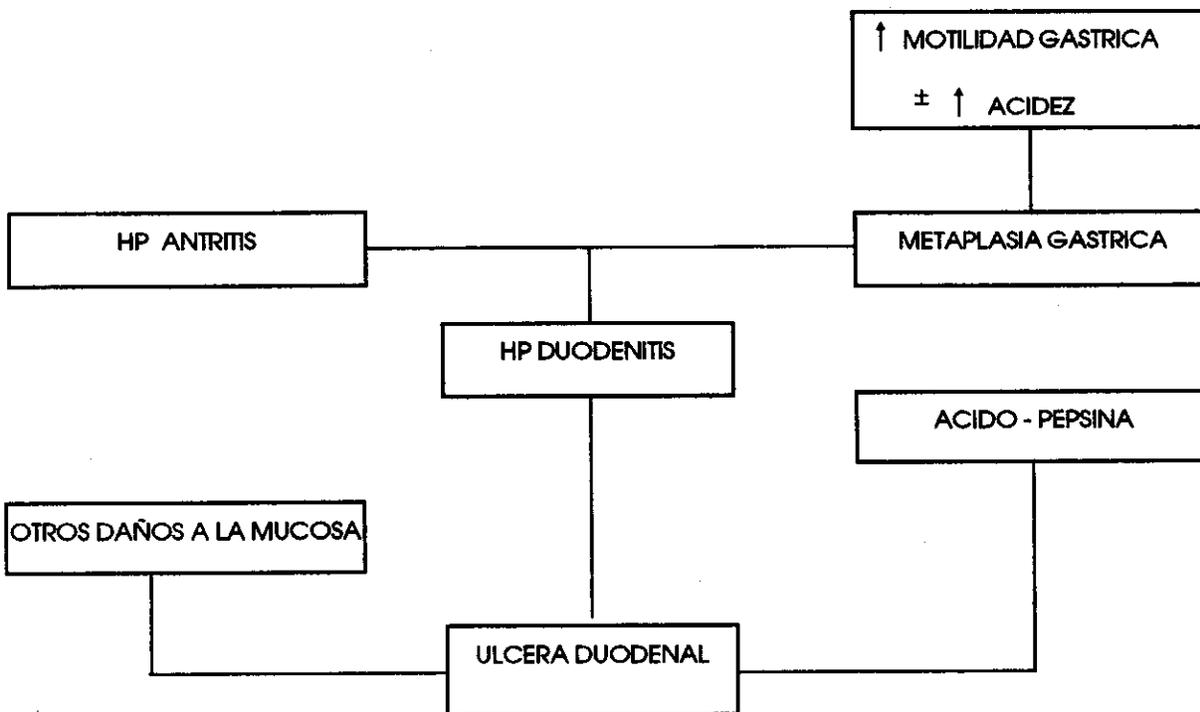
FISIOPATOLOGIA, PATOGENESIS Y OTROS DETALLES DEL REINO DE LO DESCONOCIDO

En las últimas revisiones sobre EAP, se ha enfatizado mucho acerca de la importancia de la citoprotección en la patogenésis de la enfermedad, involucrando las drogas protectoras de mucosa (19,20). Anteriormente se acuñaron frases como: "Sin ácido, no hay úlcera" o "sin ácido y pepsina, no hay úlcera"; pero ahora se sabe que esto es inadmisibles. La mejoría de la mal llamada EAP con tratamientos que no disminuyen la secreción ácida, lo ha demostrado. Dentro del mecanismo citoprotector se han involucrado la pared mucosa, la secreción de bicarbonato, la propiedad hidrofóbica de la mucosa gastroduodenal, el rápido crecimiento de la célula epitelial gástrica, el abundante riego sanguíneo, etc. Todos estos factores son aumenta-

dos o mejor controlados por las prostaglandinas E1 y E2 (9).

Goodwin y col. acuñaron el término "leaking roof": "la gotera en el techo". Según ellos, la caída del agua al interior de una edificación depende de la lluvia y de la existencia de un orificio en el techo. Si no llueve, no hay gotera. Así, el ácido gástrico es la lluvia y el HP forma el orificio en el techo que sería la mucosa. La terapia actual, aceptada generalmente, impide la lluvia (bloqueadores H₂, antiácidos, etc.). Drogas como las sales de bismuto, no evitan la lluvia (ácido) sino que reparan el techo (mucosa). No niegan la necesidad de otros factores para el desarrollo de la patología gastroduodenal, tales como: el estrés, que altera la síntesis y liberación de moco; la síntesis disminuida de prostaglandina presente en fumadores, etc. Ellos presentan un esquema de la patogénesis de la UD (Fig. 1) (21).

FIGURA 1: ESQUEMA DE LA PATOGENESIS DE LA ULCERA DUODENAL (Según C. Steward Goodwin. Lancet 1988; II; 1467-9)



La forma como el HP altera algo en la balanza de los mecanismos agresores y defensores de la mucosa, está aún por definir completamente. En un estudio experimental, pusieron un cultivo de células epiteliales gástricas en contacto con un preparado de varias enzimas tomadas de un cultivo de HP, apareciendo un rompimiento del moco gástrico, demostrando una posible forma de lesión causada por el HP, al poder digerir carbohidratos de la pared protectora de moco (22). Otro estudio demostró que la pared de moco protector del epitelio se encuentra significativamente más delgada en pacientes con infección por HP que en pacientes sin la presencia de esta bacteria en su mucosa gástrica (23).

Algunos mecanismos han sido estudiados en busca de los factores potencialmente virulentos del HP, que le permitan al microorganismo escapar a las propiedades bactericidas del ácido y logre colonizar el epitelio gástrico. Tales factores incluyen motilidad, presencia de adhesinas, proteasas, fosfolipasas, citoquinas, citotoxinas y ureasa. Se informó recientemente que una mutante de HP sin ureasa fue incapaz de colonizar lechones (24). Una de las enzimas del HP más estudiada es la ureasa. Desde 1924, Luck y Seth, describieron la actividad de ureasa supuestamente "endógena" en el estómago (7). La hidrólisis de la úrea al producir dióxido de carbono y amoníaco, podría ser responsable de algunos síntomas gástricos, como la flatulencia.

El amoníaco medido en pacientes con infección por HP fue mayor, a la vez que menor la úrea, medidos ambos en jugo gástrico y comparando con pacientes HP(-). Se desconoce la cantidad de úrea que puede hidrolizar el HP. Los rumiantes hacen "reciclaje" de úrea desde la sangre y se ha pensado que los pacientes HP(+), también reciclan úrea; incluso algunos autores sugieren un origen bovino del nuevo microorganismo, del cual no se conoce su procedencia. Además las repercusiones de la actividad de ureasa podrían afectar a pacientes con alteraciones metabólicas y enfermedades sis-

témicas tales como la cirrosis, en la cual podría influir para el desarrollo de la encefalopatía hepática metabólica y estados urémicos en la insuficiencia renal crónica (25).

La llegada al estómago del HP, y su entrada en el epitelio gástrico, son una incógnita todavía. El HP es sensible al ácido. El medio ácido inhibe el crecimiento de la bacteria como se demostró al cultivarla en diferentes pH. Al tomar medios de cultivo y notar que en medios cuyo pH era igual o mayor a 4.5 no se alteraba el crecimiento, pero en cultivos con pH inferior a 3.5 se reducía la población bacteriana. Al comer, el pH gástrico aumenta y si agregamos la actividad ureasa del HP, el amoníaco producido neutraliza más el ácido permitiendo la supervivencia del organismo y su penetración en la mucosa (26). Marshall y col. expusieron la posibilidad de que el HP causara la infección aguda en niños y adultos jóvenes al ingerir la bacteria. El 50% desarrollan síntomas y aclorhidria temporal, 3-12 meses, y la inmunidad puede defender al paciente. Si la injuria persiste se establece el estado crónico afectando más el epitelio del antro y del canal pilórico (4,17).

Se ha propuesto la presencia de receptores en el epitelio gástrico, de los cuales se sirviera el HP. Esto tras observar cómo el HP sólo se halla en sitios específicos del tracto digestivo, donde hay células de tipo gástrico. Se ha observado que pacientes con igual grado de inflamación gástrica, tiene diferentes grados de infección, esto asociado a la presencia de metaplasia intestinal en el estómago, caso en el cual la infección era menor (10). La severidad de la inflamación gástrica se ha observado, por otro lado, que sin cambios en el epitelio, está relacionada al número de bacterias presente en la mucosa gástrica (27).

En un estudio con microscopía de luz y electrónica, se evaluaron muestras de biopsia de estómago provenientes de cuarenta pacientes con gastritis asociada a HP. La bacteria se encontró principalmente en dos localizaciones: 1) dentro del moco gástrico; 2)

asociado con las uniones intercelulares de células epiteliales. Esta ubicación, podría ser también por la existencia de factores de crecimiento, presentes en la unión intercelular como la hemina o la úrea (28).

Por Inmunofluorescencia, se ha visto que el HP siempre está en la superficie luminal del epitelio gástrico de células secretoras de moco, pero la célula adjunta tiene pérdida de las microvellosidades. Los neutrófilos presentes en la luz gástrica pueden ingerir el HP. La colonización de la bacteria es en disposición Irregular, formando parches de zonas sanas y zonas infectadas. La mucina en las glándulas epiteliales de zonas infectadas está disminuida, a diferencia de las zonas sanas. La importancia de esto podría consistir en una mayor exposición de la mucosa al ácido gástrico, pepsina y sales biliares (10).

Para la úlcera duodenal se ha supuesto que al llegar el HP sobre la célula epitelial de metaplasia gástrica en el duodeno, la bacteria daña la microvellosidad y el citoesqueleto, lesiona la unión intercelular y disminuye severamente la secreción mucosa. Las proteasas y lipasas disminuyen la viscosidad del moco y con el daño de la barrera protectora, el ácido y la pepsina pueden erosionar la mucosa (21).

En 1964, el estudio de Fry, mostró que la duración promedio de la úlcera duodenal y gástrica era de quince años. Cabe anotar que este estudio se hizo cuando no había tratamiento disponible para estas patologías. Una posible explicación para este fenómeno podría ser la disminución gradual de la capacidad de secreción ácida con la edad. Alternamente, el fenómeno puede explicarse por una progresiva extensión del HP induciendo inflamación en todo el estómago, involucrando la zona secretora, disminuyendo la capacidad de secreción ácida e incluyendo una gastritis crónica atrófica con pérdida de elementos glandulares (29).

Un estudio muy reciente comprobó que la liberación de gastrina está aumentada sig-

nificativamente en los pacientes HP(+), no así en los pacientes HP(-). Para completar la demostración del papel causal del HP en esta hipergastrinemia, un grupo de pacientes HP(+), en quienes se evidenció este aumento en la secreción de gastrina después de comer por medio de la infusión de bombesina, fueron tratados con bismuto, tetraciclina y metronidazol, al igual que un grupo control con pacientes HP(-). Después del tratamiento para erradicar el HP en ambos grupos, se observó que los niveles de gastrina en sangre eran similares, y en el grupo control no hubo cambios en la liberación hormonal, lo cual excluye un efecto no específico del tratamiento antimicrobiano (30).

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la infección por HP puede ser hecho por múltiples mecanismos: cultivos, histología, pruebas serológicas, pruebas bioquímicas, etc. (10).

A. Cultivo: Para el cultivo se requiere una muestra de biopsia que al incubarse en un medio selectivo a 37°C, en atmósfera microaerofílica que contenga 5% de oxígeno, 7% de dióxido de carbono, 8% de hidrógeno y 80% de nitrógeno con alta humedad, presentará las colonias características del HP. El uso de medios selectivos es importante, uno de ellos tiene: 7% de sangre de caballo, 6mg/L de vancomicina, 20mg/L de ácido nalidixico y 2mg/L de amfotericina B (10). El reconocimiento del cultivo se logra con el tamaño de las pequeñas colonias, máximo 1 mm, y además:

- | | |
|--|-----------|
| 1. Oxidasa y Catalasa: | positivas |
| 2. Crecimiento a 37°C: | positivo |
| 3. Crecimiento a 42°C: | variable |
| 4. Crecimiento a 25°C: | negativo |
| 5. Sensibilidad ácido nalidixico 30µg: | negativo |

6. Sensibilidad a la cefalotina 30ugr: **positivo**
7. Producción de ureasa: **positivo**
8. Hidrólisis de Hipurato de Sodio: **negativa**
9. Reducción de nitratos: **negativa**
10. Morfología: Bacteria gram(-), curva o espirilada (4,10,31)

El cultivo es la mejor prueba para establecer el diagnóstico de infección por el HP. El espécimen de biopsia debe ser transportado al laboratorio rápidamente y en solución salina o glucosa al 20%. El cultivo se hace positivo en 5-7 días y se ha reportado una alta sensibilidad, 50-95% y es 100% específico (7).

B. Histología: La identificación histológica del HP, es posible y da una buena correlación con lo hallado en cultivos. Se ven mejor en piezas de biopsias tomadas del antro o canal pilórico. Pueden usarse diferentes técnicas, como hematoxilina-eosina, Giemsa, tinciones de plata, etc. El HP capta muy bien la plata, por eso la técnica de Wartin-Starry es la mejor, pero es una técnica bastante difícil de estandarizar. Las tinciones con la técnica de Giemsa son también de muy alta sensibilidad y con la técnica de hematoxilina-eosina, las más usadas por su fácil realización (7,10). Un mínimo de dos piezas de biopsia deben ser teñidas, ya que se sabe la disposición en parches de la infección. La sensibilidad y especificidad están en el rango de 85-100% (7). Mientras más muestras de biopsias se tengan, hay mayor correlación entre infección e inflamación y llega prácticamente a 100% (4).

C. Prueba de la ureasa: Por esta prueba, se demuestra la presencia de enzimas capaces de hidrolizar la urea y en el estómago ellas provienen del HP. Si este microorganismo está presente, la enzima se encuentra en los trozos tomados endoscópicamente para biopsias. Al poner en contacto la muestra de tejido con un medio de urea, ésta será convertida en amoníaco y el pH aumentará. Al

medio se le anexa un marcador de pH el cual registra el cambio. La especificidad de este examen es de 60-100% y la sensibilidad de 65-95% (7,10).

D. Prueba rápida de la ureasa: Con el mismo principio de la prueba descrita anteriormente, Arwind y col. hicieron una prueba con urea al 10% a un pH de 6.8 y marcada con rojo fenol, al 1%. Al poner la muestra de biopsia, se considera positiva si en un minuto el color amarillo se torna rosa. Con este examen no hubo falsos positivos y solo dos falsos negativos en un pequeño estudio de cuarenta pacientes. Este examen fue comparado con la prueba de ureasa convencional, la cual mostró tres falsos positivos y cuatro falsos negativos (32,33). La sensibilidad informada para esta prueba en otro estudio hecho en Italia, fue del 100% y la especificidad del 87.5%. En este estudio usaron una composición que tenía, entre otros componentes, Peptona, Urea, Agua destilada y Rojo Fenol; disponiendo la solución en tubos con 2ml. para hacer la prueba (34).

E. Prueba del aliento: Aprovechando, una vez más, la actividad de ureasa del HP, se han diseñado unas pruebas. En estas el paciente toma una solución de urea marcada con Carbono 13(C13) o Carbono 14 (C14). Esta urea C13 ó C14 al llegar al estómago y ser hidrolizada deja Dióxido de Carbono 13 ó 14 (CO 13 ó CO 14), que puede medirse en la respiración del paciente. Si el paciente no tiene infección por HP la cantidad medible en su aliento es muy inferior a la de aquel que sí está infectado (7,10,35,36).

El examen con urea C13 alcanza a captar la presencia en el aliento del CO 13 por 100 minutos hasta más de 400 umoles (35). Al usar urea C14 se reducen muchos riesgos de falsos positivos ya que el C14 es muy difícil de conseguir en la naturaleza y no varía los resultados según la dieta del paciente, evento que sucede con el examen usando C13. El resultado de la prueba con C14 puede definirse en veinte minutos; en un estudio realizado, la captación media del C14 fue de 4398 cpm/mmol, los pacientes no infec-

tados sólo espiraron 340 cpm/mmol. La sensibilidad del examen fue de 97% y la especificidad del 100%. La exposición a radiación es menor que la recibida en un estudio radiológico de TGIS (36).

F. Serología: En jugo gástrico y suero, se han medido altos niveles de IgG, gM e IgA contra varios antígenos del HP. Se han correlacionado los hallazgos de serología con otros métodos de diagnóstico como cultivo, histología o prueba del aliento y su sensibilidad va de 80-100% teniendo una especificidad entre 75- 100%. Se han utilizado extractos enzimáticos o proteicos, por lo cual puede haber reacciones cruzadas con el género *Campylobacter* (7).

G. Otras posibilidades:

- 1) La úrea, ausente en jugo gástrico puede ser diagnóstico de infección por HP. Si el contenido de úrea es menor de 1 mmol/L, se puede sospechar el mismo diagnóstico. Esto podría ser utilizado en pacientes que no soportan o no pueden ser sometidos al procedimiento endoscópico, pacientes vomitadores o pacientes con sonda nasogástrica (25).
- 2) Algunos investigadores han utilizado una impregnación de la mucosa gástrica, durante el procedimiento endoscópico, con rubrobrascina y úrea; el cambio de rojo a violeta en la mucosa, determina la presencia de amoníaco producido por la hidrólisis de la úrea en áreas donde hay HP y podría facilitar el acercamiento para tomar las biopsias (37).

EPIDEMIOLOGIA Y PREVALENCIA DE LA INFECCION POR HP

El HP infectando la mucosa gastroduodenal ha sido reportado en todo el mundo (10,37). En el 50% de la población de USA, Europa y Australia por encima de 50 años, hay evidencia serológica de exposición al HP, lo cual haría de esta infección crónica, la más fre-

cuenta en el ser humano (6). Se ha asociado con diferentes patologías gastroduodenales en distintos rangos (Fig. 2) (7).

En los años 70 durante un estudio para medir la secreción de ácido, se observó una extraña epidemia de hipoclorhidria asociada con gastritis aguda. En un paciente con síndrome de Zollinger- Ellison se observó que dos semanas después de un examen endoscópico, hizo síntomas gastrointestinales y al evaluarlo, el paciente estaba aclorhídrico y las biopsias mostraron inflamación activa de la mucosa gástrica. En un estudio en Dallas, para medir el pH, sucedió algo similar con treinta y siete voluntarios. Cerca de la mitad de los pacientes hicieron hipoclorhidria y la secreción ácida, volvió a lo normal en casi todos los pacientes, después de tres meses. Se obtuvieron biopsias y se pensó que este suceso fuera ocasionado por un virus. Un examen posterior de las placas mostró la presencia de organismos espiralados, que el Dr. Marshall reportó como HP (10,38). De los voluntarios, los más jóvenes fueron los que hicieron el episodio de gastritis e hipoclorhidria; esto sugiere que existe algún tipo de inmunidad relacionada con la edad (10).

Mediante estudios serológicos se ha llegado a varias conclusiones:

- 1) Los pacientes infectados con HP tienen anticuerpos serológicos específicos contra HP, en mayores niveles que controles sanos.
- 2) Con la infección se correlacionan mejor los anticuerpos de tipo IgA e IgG.
- 3) Los anticuerpos específicos se encuentran en la secreción gástrica.
- 4) La severidad de la gastritis y los niveles de respuesta de anticuerpos no se relacionan.
- 5) En pacientes con gastritis y población control, la presencia de anticuerpos se aumenta con la edad.

6) Los anticuerpos específicos persisten por años (10).

Al estudiar la población con ELISA y prueba del aliento con úrea C13, en cuatrocientos ochenta y cinco voluntarios asintomáticos, con edades entre quince y ochenta años, se observó evidencia de infección por HP en 52%. La presencia de la bacteria aumentó con la edad 1% por año. La frecuencia de enfermedad fue mayor en negros (70%) que en blancos (34%), y esto persistió al corregir con el nivel socioeconómico, uso de alcohol, tabaquismo, etc. Los patrones de distribución, mayores en clase baja, pueden indicar una posible vía de transmisión oro-fecal. Concluyeron además los investigadores que el alcohol, nicotina y AINES, cada uno por aislado, no fueron factores importantes (39). En estudios de biopsia de mucosa gástrica en pacientes asintomáticos, es muy variable el hallazgo de infección por HP. Unos autores reportaron la presencia de HP en 32% de ciento trece voluntarios asintomáticos, pero 14% tenían ulceración sin síntomas (3).

La presencia de HP se ve aumentada en voluntarios asintomáticos en relación a raza, factores étnicos, nivel socio-económico y en personas de lugares de reclusión, así como en personal de salas de endoscopia (6,24).

No es raro ver una incidencia familiar de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal, clásicamente atribuida al factor hereditario. Algunos estudios han demostrado que las familias con historia de EAP en todos sus miembros, tuvieron evidencia de infección por el HP. La presencia del mismo subtipo de HP por análisis del DNA, indica una asociación infecciosa (29).

Existen trabajos en busca de la infección por HP en niños (40). Aunque en ellos se ha demostrado la menor frecuencia de infección por HP (39), este grupo de edad es importante para entender el comportamiento de la bacteria. Una evaluación de cuarenta y cuatro niños con dolor abdominal crónico, en busca de un mejor acercamiento al diagnóstico, mostró los siguientes hallazgos (39):

Hallazgos	HP(+)	HP(-)	Total
Antritis:	14	2	16
Úlcera Duodenal:	-	4	4
Histología Normal:	1	13	14
Eritema Antral:	-	4	4
Gastritis Erosiva:	-	6	6
Total:	15	29	44

Un trabajo realizado en Australia, buscó la relación entre los diferentes grupos étnicos y la frecuencia de HP. Hallaron en Anglosajones 38%, en Griegos 87%, en Italianos 67% y en Arabes 90%. Esto podría explicarse por muchas cosas, tales como: raza, factores sociales, hábitos dietéticos y otros (41).

El HP se ha visto muy poco asociado con la anemia perniciosa, utilizando la relación pepsinógeno-I/pepsinógeno-II determinaron la presencia de gastritis crónica atrófica. Una relación mayor de 4.5 correspondía a histología normal; entre 2.5 y 4.5 con gastritis superficial y menos de 2.5 era indicativo de gastritis atrófica y si la liberación de pepsinógeno-I era inferior a 20ugr. había atrofia gástrica (42).

Un trabajo hecho por el Dr. Rauws mostró una altísima relación entre gastritis y HP(+) llegando a 91%, posiblemente porque no incluyó en el estudio la EAP inducida por drogas, ni pacientes con cirugía (27), en los cuales aparecen lesiones de la mucosa sin evidencia de infección por HP (6,43). Otras relaciones importantes que aparecen en este trabajo, muestran una gran asociación entre úlcera gástrica benigna (UGB) y HP (96%). Todos los pacientes de ese amplio estudio que mostraron úlcera duodenal, tuvieron gastritis y en ellos se halló el HP en 100%. De trescientos tres pacientes contando en ellos UGB, UD, DNU y controles asintomáticos, se encontró el HP en el 78%. Solo el 20% de los controles asintomáticos tuvieron HP, pero todos tenían gastritis. De los pacien-

tes sin HP solamente el 0.66% tenía gastritis (27).

Entre las publicaciones, hay un estudio que comparó el efecto que podía tener la infección por HP, en el daño a la mucosa gástrica inducido en forma aguda por Naproxen o Aspirina en voluntarios. Este trabajo demostró que no existe diferencia entre estos dos antiinflamatorios (44). En otro trabajo con pacientes afectados de artritis y consumidores crónicos de AINES, se buscó por población sin el factor de riesgo mencionado. Por endoscopia se buscó el grado de daño presente en la mucosa y, contrario a lo esperado, los pacientes con infección por HP tuvieron significativamente menor cantidad de hemorragias que aquellos sin HP (45).

En la literatura han aparecido los meta-análisis. Hay publicado uno de la República Popular China donde se reunieron los resultados de dieciséis estudios con el HP; dos en voluntarios y catorce en pacientes que requirieron endoscopia. Reclutaron así, dos mil doscientos dieciséis casos, ochenta y nueve en voluntarios y dos mil ciento veintisiete endoscópicos. La edad de los voluntarios está entre quince y veintidós años. Los pacientes de endoscopia con un rango mayor, entre trece y ochenta y ocho años. En gastritis crónica hubo 63.6% de pacientes HP(+), úlcera gástrica 71.9%, úlcera duodenal 73.1%, histología normal 8.2%. Todos los datos fueron estadísticamente significativos (41).

En nuestro país también han aparecido trabajos en busca de la asociación HP y EAP (4,6,46). En Bogotá el Dr. Sierra y col., realizaron un trabajo con noventa y cuatro pacientes; de ellos, treinta eran asintomáticos, treinta y cuatro con DNU y treinta con UD. Aparecieron HP(+) en histología normal 39%; gastritis crónica intersticial 83%; gastritis superficial 71%; y gastritis atrófica 86%. Con esto confirmaron la observación, en nuestro medio, de gastritis atrófica en pacientes asintomáticos y pacientes con UD y DNU. En Perú, el 70% de la población mayor de veinte años tiene gastritis asociada al HP (6). En Cali, se estudiaron doscientos veinticuatro pacien-

tes sin encontrar diferencias significativas de la presencia de HP, según sexo. El porcentaje global de gastritis y HP fue de 82.3%. El 96.2% de úlceras gástricas tenían HP(+), y el 87.5% de UD estaban con infección por el HP. Cuando la histología era normal sólo hubo HP(+) en el 28% (4).

En Medellín, nuestra Facultad presentó un trabajo sobre el HP cuyos resultados fueron similares a los de la literatura mundial, hallando el HP en 72% de los pacientes con UD y gastritis histológica. De ciento sesenta y cuatro pacientes se encontró el HP en el 64%. La diferencia encontrada con la literatura mundial fue el hallazgo del HP en 46% de los pacientes que al examen histológico eran normales (46).

TRATAMIENTO

En estudios, haciendo seguimiento por dos años a pacientes con infección por HP, sin darles tratamiento, se demostró la no desaparición espontánea (27). Por esta razón se ha buscado incesantemente un acercamiento al manejo de esta infección (7).

Una gran variedad de agentes antimicrobianos, son activos contra el HP cuando son analizados in vitro y a pH neutro. Esto incluye β -lactámicos, aminoglicósidos, macrólidos, algunas quinolonas, nitrofuranos, nitroimidazoles y otras sustancias. Las drogas utilizadas en el tratamiento de la EAP como los antagonistas de los receptores H₂(cimetidina, ranitidina, famotidina, etc.) y antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio), así como los bloqueadores de la bomba de protones (omeprazole) y los análogos sintéticos de prostaglandinas, al evaluarlos in vitro, mostraron ser inefectivos para inhibir al HP teniendo todos una concentración inhibitoria mínima mayor de 1000 mg/L. Así también se comportó el sucralfate. Las sales de bismuto son los únicos agentes usados para la enfermedad ulcerosa gastroduodenal que demostraron tener una actividad contra el HP (47).

In vivo, los compuestos de bismuto en un pH de 3.5 acaban degenerando al HP en cuarenta y cinco minutos, pero el bismuto solo no lo logra. Tal vez el ácido sea benéfico en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa gastroduodenal. Es sabido que el ácido en el estómago es capaz de controlar patógenos como el V. Cholerae, Shigella, Salmonella y E. Coll. Refuerza esta idea el hecho de que el tinidazol solo, in vitro, tuvo una resistencia del 20% en los cultivos aislados de HP, en tanto que en pacientes con tratamiento a base de cimetidina, la resistencia fue del 70% (21).

El bismuto ha sido utilizado con fines terapéuticos por siglos y se conoce su utilidad en el control de la diarrea del viajero; además, su papel en el manejo de alteraciones del TGIS (48). Las sales de bismuto poseen una gran variedad de acciones incluyendo la antimicrobiana, tienen efecto antiácido, protector de mucosa, disminución de motilidad gástrica e intestinal, aumento de la secreción de moco. Su modo de acción no es aún totalmente entendido (10). El subcitrate de bismuto coloidal con tetraciclinas y metronidazol, han tenido algunos de los mejores resultados para barrer la bacteria de la mucosa gastroduodenal (48).

En un estudio donde agruparon pacientes con múltiples recaídas de UD, se demostró el HP por la prueba de la ureasa y cinco de los pacientes fueron positivos, siendo tratados, luego, con omeprazole 40 mg, diarios por dos semanas. En los cinco pacientes hubo mejoría endoscópica y el HP se hizo negativo. Otro paciente fue tratado con 20 mg, diarios de omeprazole por cuatro semanas, siendo HP(+) al principio del tratamiento. Al terminar el mes de tratamiento mejoraron sus síntomas, fue HP(-), pero tuvo una incompleta mejoría del nicho ulceroso. Ningún paciente tomó antibióticos o bismuto (49). Sabiendo que el omeprazole es incapaz de inhibir el crecimiento del HP, se propuso un cambio significativo del microambiente que influyera sobre la bacteria (49). Cabe anotar que fue un hallazgo aislado, inesperado y se

hace necesario un amplio estudio de este reporte para llegar a alguna conclusión.

Es incierto el papel del HP en la DNU. Sin embargo se estudiaron siete pacientes con dolor abdominal crónico por tres meses como mínimo, que no tuvieran previamente historia de úlcera péptica, esofagitis, ingesta de compuestos con bismuto o de antibióticos. El grupo fue dividido y recibió, placebo o Subsalicilato de Bismuto una tableta seis veces al día durante veintiocho días, metronidazol 500 mg, tres veces al día por siete días y amoxicilina 500 mg, tres veces por día, durante catorce días. Los pacientes que recibieron tratamiento activo, todos, negativizaron el HP. En el grupo con tratamiento activo, un paciente presentó colitis pseudomembranosa que respondió al metronidazol. La triple terapia no incluyó sobre la sintomatología de los pacientes, pero erradicó el HP (50).

La monoterapia en el manejo de la infección por el HP, ha sido ineficaz. Los mejores resultados se han dado con furazolidona 44% y amoxicilina 22%. Las características que se necesitan en un antibiótico para el tratamiento de esta infección no son tenidas por completo en ningún antibiótico disponible, por eso es necesario recurrir a las asociaciones entre estos medicamentos (47).

En estudios realizados con diferentes asociaciones de antibióticos, en los cuales se ha visto que se logra erradicar el HP de la mucosa gastroduodenal, las recaídas son mucho menores (7,24,29). Las recaídas al tratamiento supresor del ácido, son del 82% en un año; tratando los pacientes con bismuto, las recaídas son del 53% en igual período. Si el HP es responsable del 95% de las úlceras, su erradicación permitiría tener tasas de recaídas de solo 5% (9). Otros trabajos varían las tasas de recaídas de la úlcera péptica y hablan de una mejoría cualitativamente mayor en aquellos pacientes tratados con bismuto, que los tratados con bloqueadores de los receptores H2 (51).

Entre los efectos secundarios de la triple terapia se encuentran:

- Náuseas y vómitos
- Diarrea
- Infecciones bucales
- Colitis pseudomembranosa

Por esto se recomienda este manejo sólo para:

- Diagnóstico endoscópico de EAP con HP(+)
- Pacientes que no tomen AINES
- Recurrencias, tratamiento fallado con otras terapias
- Antes de pensar en cirugía

Esto mientras se aclaran muchas preguntas acerca de la asociación entre el HP y la EAP (9).

Cuando se trata a un paciente y se declara erradicado el HP, la reagudización de síntomas dispépticos generalmente concuerda con volver a estar infectado por el HP. Característicamente se ha demostrado que esto no es reinfección sino recaída, ya que siempre se ha aislado el mismo tipo de HP, determinado por el DNA bacteriano. Esto podría mostrar una falla en el tratamiento, interrogando si en realidad existió una erradicación (10).

El tratamiento para erradicar el HP y curar la úlcera gastroduodenal, que mejores resultados ha demostrado es:

- * **Subsalicilato de Bismuto**
120 mg. 4 x día por 8 semanas
- * **Metronidazol**
500 mg. 3 x día por 2 semanas

- * **Amoxicilina/Tetraciclina**
500 mg. 4 x día por 2 semanas

- * **Ranitidina**
300 mg. en la noche por 8 semanas

(9,47,52).

CONCLUSIONES

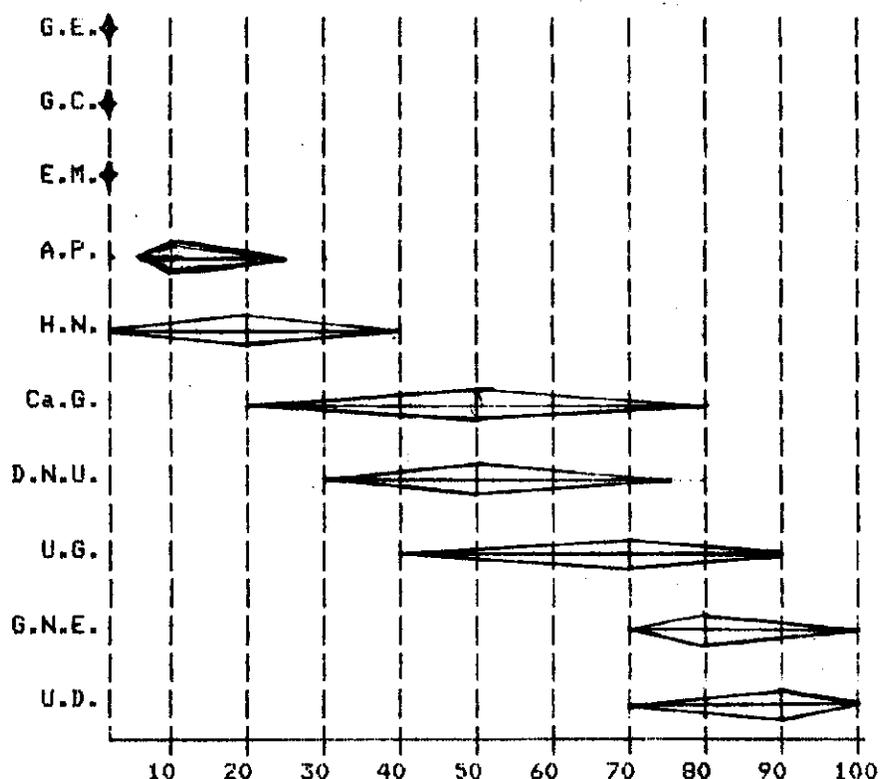
La fuerte asociación que se ha encontrado en los diferentes estudios entre el HP y la EAP es muy concluyente (Fig. 2). No creo que en este momento pueda negársele a la bacteria su papel como uno de los más importantes factores en la patogénesis de la enfermedad gastroduodenal. Así lo reconoció el Congreso Nacional de Gastroenterología de Gran Bretaña (9). Lo que tampoco se puede decir es que sea una enfermedad unifactorial. Es necesario entender que son muchos los eventos que rodean el desarrollo de la enfermedad.

Hay muchos niveles que investigar en relación al HP, teniendo en cuenta la cantidad de preguntas existentes desde el punto de vista microbiológico y gastroenterológico. Son muchos los trabajos que seguramente seguirán invadiendo la literatura, pero es hora de ir tomando en serio los trabajos más determinantes. A nivel farmacológico se requiere también investigación, ya que se crea un reto fuerte: el buscar un tratamiento antibiótico que cumpla tantas características como lo exige la infección por HP.

Un manejo adecuado de la información existente irá en ventaja de los pacientes con EAP los cuales hasta hace poco tenían un panorama oscuro respecto a la mejoría, cura y manejo de su enfermedad.

El objetivo de este artículo era solamente hacer una revisión de una pequeña parte de la gran información existente sobre el HP. Espero que se útil al lector esta exposición del tema para que él mismo pueda sacar sus conclusiones.

FIGURA 2: RANGOS Y MEDIAS REPORTADOS PARA LA INFECCION POR HP EN DIFERENTES ENTIDADES DEL TGIS: GE: GASTRITIS EOSINOFILICA; GC: GASTRITIS DE CROHN; EM: ENFERMEDAD DE MENETRIER; AP: ANEMIA PERNICIOSA; HN: HISTOLOGIA NORMAL; CaG: CARCINOMA GASTRICO; DNU: DISPEPSIA NO ULCEROSA; UG: ULCERA GASTRICA; GNE: GASTRITIS NO ESPECIFICA; Y UD: ULCERA DUODENAL (7)



AGRADECIMIENTOS:

Para la elaboración de este artículo, fueron varias las personas que influyeron positivamente, pero quiero agradecer de manera especial al Dr. Fernando Sierra, quien me hizo aprender a querer esta rama de la medicina; tanto como el Dr. Ramón Palacio, profesor y amigo, quien corrigió el texto preliminar.

REFERENCIAS

1. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on the gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; i: 1273-5.
2. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; i:1311-4.

3. Valenzuela JE, and the Campylobacter Study Group. *Helicobacter pylori*: Results of the University of Southern California Studies. *Drug Invest.* 1990; 2(Suppl 1): 56-8.
4. Cortez A, Carmona F, Carrascal E, et al. Campylobacter Pyloridis en biopsia de mucosa gástrica. *Colombia Médica* 1987; 18: 101-9.
5. Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, et al. Transfer of Campylobacter Pylori and Campylobacter Mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter Pylori comb. nov. and Helicobacter Mustelae comb. nov., respectively. *Int J System Bacteriol* 1988; 39: 536-8.
6. Sierra F, Gutiérrez O, Gómez MC, et al. Campylobacter Pylori en úlcera duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa. *Acta Médica Colombiana* 1990; 15: 74-83.
7. Ormand JE, Talley NJ. Helicobacter Pylori: Controversies and an approach to management. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 414-26.
8. Geirud D, Guelrud M, Mendoza S, Essenfeld E. Incidencia de Helicobacter Pylori en esófago de Barrett. *GEN* 1991; 45: 111-3
9. Axon AR. Duodenal Ulcer: The villain unmasked? Eradicating Helicobacter Pylori will cure most patients. *Br Med J* 1991; 302: 919-21.
10. Blaser MJ. Gastric Campylobacter-like Organism, Gastritis, and Peptic Ulcer Disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 371-83.
11. Lee A, Fox JG, Otto G, Murphy J. A Small animal Model of Human Helicobacter Pylori Active Chronic Gastritis. *Gastroenterology* 1990; 99: 1315-23.
12. Lambert JR, Borromeo M, Pinkard KJ, et al. Colonization of Gnotobiotic Piglets with Campylobacter Pylori - An animal model? *J Infect Dis* 1987; 55: 1344.
13. Krakowka S, Morgan DR, Kraft WG, et al. Establishment of gastric Campylobacter Pylori infection in the neonatal gnotobiotic piglets. *Infect Immun* 1987; 55: 2789-96.
14. Baskerville A, Newell G. Naturally occurring chronic gastritis and Campylobacter Pylori Infection in the Rhesus Monkey: A potential model for gastritis in man. *Gut* 1988; 29: 465-72.
15. Morris A, Nicholson G. Ingestion of Campylobacter Pyloridis Causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastro* 1987; 82: 192-9
16. Marshall BJ, Armstrong JA, et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for Pyloric Campylobacter. *Med J Austr* 1985; 142: 436-9.
17. Anonimus. Pyloric Campylobacter finds a Volunteer. *Lancet* 1985; I: 1021-2.
18. Wyle FA, Tarnawski A. Helicobacter Pylori from an infectious Disease Viewpoint. *Drug Invest.* 1990; 2(Suppl 1): 40-5.
19. Franco Baena Felipe. Enfermedad Acido Péptica. En: Biblioteca de Actualización Médica U. de A. Actualización en Medicina Interna. 1991; 5: 167-74.
20. Szabo S, Vattay P. Experimental Gastric and duodenal Ulcers. *Advances in pathogenesis. Gastro Clin North Am* 1990; 19: 67-85.
21. Goodwin CS. Duodenal Ulcer, Campylobacter Pylori, and the "Leaking Roof" concept. *Lancet* 1988; II: 1467-9.
22. Nakajima M, Tanaka N, Kumaya H. Digestion of human mucus by Extracellular Enzymes of Helicobacter Pylori. *Drug Invest* 1990; 2(Suppl 1); 60.
23. Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA, Hoffman S, Feng T, McCallum RN. Gastroduodenal Gel thickness in patients with Helicobacter Pylori: A method for Assessment of Biopsy Specimens. *Am J Gastro* 1991; 86: 729-34.
24. Desforges JF. Helicobacter Pylori and peptic ulcer disease. *New Engl J Med* 1991; 324: 1043-8.
25. Marshall BJ, Langton SR. Urea Hydrolisis in patients with Campylobacter Pyloridis Infection. *Lancet* 1986; I: 965-6.
26. Marshall BJ, Mcgechie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Survival of Campylobacter Pylori at pH. (Abstract). *Gastroenterology* 1987; 92: 1517.
27. Rauws EAJ, Langenberg W, Houthoff J, et al.

- nic Active Antral Gastritis. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
28. Hazell SL, Lee A, Brady L, Hennessy W. *Campylobacter Pyloridis* and gastritis. *J Infect Dis* 1986; 153: 658-63.
 29. Tytgat GNJ, Rauws EAJ. *Campylobacter Pylori* and its Role in Peptic Ulcer Disease. *Gastro Clin North Am* 1990; 19: 183-96.
 30. Graham DY, Opekun A, Lew GM, Klein PD, Walsh JH. *Helicobacter Pylori*-Associated Exaggerated Gastrin Release un Duodenal Ulcer Patients. *Gastroenterology* 1991; 100: 1571-5.
 31. Buck GE, Gourley WK, Lee WK, et al. Relation of *Campylobacter Pylori* to gastritis and peptic ulcer. *J Infect Dis* 1986; 153: 664-9.
 32. Arvin AS, Cook RS, Tabaqchali S, et al. One-Minute endoscopy room test for *Campylobacter Pylori*. *Lancet* 1988; I: 704(Letter).
 33. Marshall BJ, Warren JR, Francis JR, et al. Rapid Ureasa test in the management of *Campylobacter Pylori*-Associated Gastritis. *Am J Gastro* 1987; 82: 200-10.
 34. Conti-Nibali S, Sferlazzas C, Fera MT, Saitta G, Tedeschi A, Maggazzu G. *Helicobacter Pylori* infection: Simplified Diagnostic Approach. *Am J Gastro* 1989; 85: 1573-5.
 35. Graham DY, et al. *Campylobacter Pylori* Detected Noninvasively by the C13-Urea breath test. *Lancet* 1987; I: 1174-7.
 36. Marshall BJ, Plankey MW, Hoffman SR, et al. A 20-minute breath test for *Helicobacter Pylori*. *Am J Gastro* 1991; 86: 438-45.
 37. Arakawa T, Kobayashi K. Association of *Helicobacter Pylori* with Gastritis, duodenitis, and Peptic Disease. *Drug Invest.* 1990; 2(Suppl 1): 46-51.
 38. Marshall BJ. Perspective: *Campylobacter Pylori* and gastritis. *J Infect Dis* 1986; 153: 650-7.
 39. Graham DY, Malaty HD, Evans GD, et al. Epidemiology of *Helicobacter Pylori* in an Asymptomatic Population in the USA. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501.
 40. Drumm B, Sherman P, Cutz E, et al. Association of *Campylobacter Pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in the children. *N Engl J Med* 1987; 316: 1557-61.
 41. Li YY, Hu PJ, Du GG, Hazell SL. The prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection in the Peoples Republic of China. *Am J Gastro* 1991; 86: 446-9.
 42. Faisal MA, Russell RM, Samloff IM, et al. *Helicobacter Pylori* Infection and Atrophic Gastritis in the Elderly. *Gastroenterology* 1990; 99: 1543-4.
 43. Graham DY. The relationship between Nonsteroidal Antiinflammatory Drug and peptic Ulcer Disease. *Gastro Clin North Am* 1990; 19: 171-82.
 44. Lanza FL, Evans GD, Graham DY. Effect of *Helicobacter Pylori* Infection of gastroduodenal Mucosa injury after the acute administration of Naproxen or Aspirin to Normal Volunteers. *Am J Gastro* 1991; 86: 735-7.
 45. Graham DY, Lidsky AM, Cox AM, et al. Long-term Nonsteroidal Antiinflammatory Drug use *Helicobacter Pylori* Infection. *Gastroenterology* 1991; 100: 1653-67.
 46. Díaz JC, Jaramillo JM, Mesa CE, et al. Asociación de *Campylobacter Pylori* con Enfermedad Acido-Péptica. *Medicina UPB* 1989; 8: 105-15.
 47. Lambert JR. Effect of Antiulcer Drugs on *Helicobacter Pylori* Drug Invest 1990; 2(Suppl 1): 52-5.
 48. Marshall BJ. The Use of Bismuth in Gastroenterology. *Am J Gastro* 1991; 86: 16-25.
 49. Goh KL, Tan KK, Anderson PE. Omeprazole May Kill *Helicobacter Pylori*. *Am J Gastro* 1991; 86: 124(Letter).
 50. Talley NJ, Ormand JE, Carpenter HA, Phillips SF. Triple therapy for *Helicobacter Pylori* in Non Ulcer Disease. *Am J Gastro* 1991; 86: 121-2.
 51. Bianchi PG, Parente F. Site and Cito-protective Drugs in the short-term treatment of peptic ulcer. What is their current role? *Ital J Gastroenterol* 1990; 22(Suppl 1): 5-10.
 52. Graham DY, Lew GM, Evans DG, et al. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on Duodenal Ulcer Healing. *Ann Inter Med* 1991; 115: 269.