

Perspectivas en la Gastritis Crónica

J.J. Vázquez, J.J. Sola, M.^a A. Joly, M. Muñoz

*Histología y Anatomía Patológica. Clínica Universitaria.
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.*

SUMMARY. Three types of chronic gastritis (with the exception of forms with specific etiology) are recognized at the present: immune gastritis, type A, associated with pernicious anemia; infectious gastritis, type B, associated with *H. pylori*; and chemical gastritis, associated with duodenal reflux or with aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *H. pylori* infection is now accepted by far as the major cause of gastritis and peptic ulcers.

To study the relationship between histological changes and *H. pylori* infection, biopsies taken from 1,000 patients were examined. Four histological parameters were taken into account: inflammation of the lamina propria; activity, defined as the presence of granulocytes within or in close contact with the epithelium of at least two crypts; epithelial abnormalities; and presence of intestinal metaplasia. Three kinds of epithelial lesions were observed: vacuolation of the luminal part of the cytoplasm, formation of micro-papillae and erosion of the luminal part of the cell. *H. pylori* was detected with Giemsa stain.

The activity was correlated with *H. pylori* ($p < 0.0001$). Epithelial damage correlated with *H. pylori* ($p < 0.0001$) and with activity ($p < 0.0001$). Intestinal metaplasia was found more often in antrum (18%) than in corpus (5%). It is found more often in mucosae harboring *H. pylori* than in *H. pylori* negative patients. It must be taken in account that *H. pylori* disappears when the intestinal metaplasia develop and the gastric pH raises.

Introducción

La gastritis crónica es una enfermedad muy frecuente, en la que existe poca correlación entre la clínica de dispepsia y los hallazgos histológicos.

Hasta hace poco, la gastritis crónica se clasificaba según criterios estrictamente morfológicos. Desde el punto de vista histológico se hablaba de *gastritis superficial* y *gastritis atrófica* (o profunda), atendiendo a la extensión en profundidad del infiltrado linfoplasmocitario. Endoscópicamente se distinguía, además, una forma varioliforme, caracterizada por la presencia de erosiones, que hoy se corresponden básicamente con lo que hoy llamamos histológicamente gastritis linfocítica (1).

En una aproximación patogénica se dividía la gastritis crónica en dos tipos: gastritis tipo A, autoinmune, que predomina en cuerpo, y gastritis B, que predomina en el antro.

Con el redescubrimiento del *Helicobacter pylori* (previamente incluido en el género *Campylobacter*) se inició un cambio drástico en el enfoque de la gastritis crónica, que hoy se clasifica sobre una base etiológica. De acuerdo con este nuevo enfoque, se distinguen tres tipos de gastritis:

Gastritis A, autoinmune. Se caracteriza por atrofia de la mucosa gástrica oxíntico-péptica, y cursa con anemia perniciosa e hipoclorhidia. En el suero de los pacientes existen anticuerpos frente a las células parietales. La gastritis autoinmune se observa predominantemente en países del norte de Europa, siendo poco frecuente en países meridionales, como el nuestro.

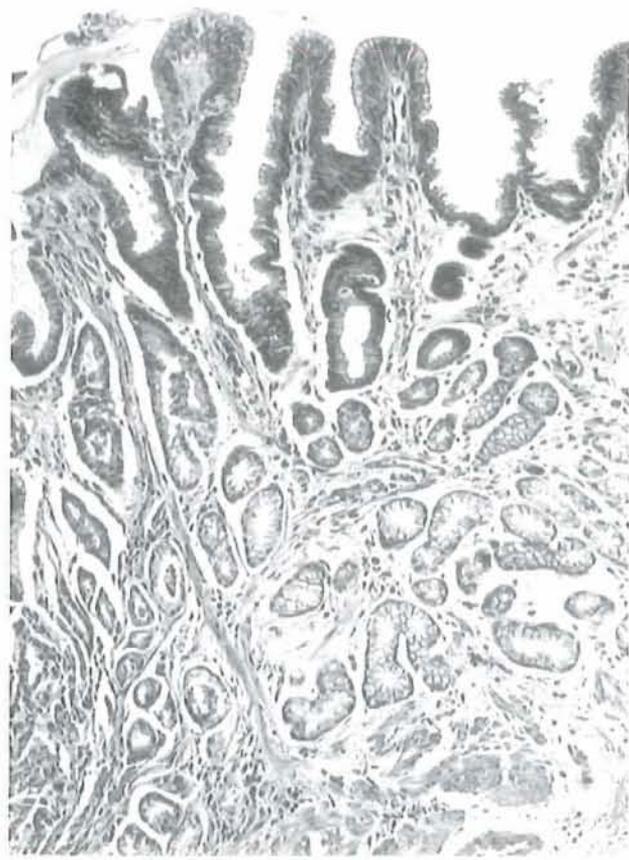
Gastritis infecciosa, inducida por la bacteria espirilar *H. pylori*, que representa la casi totalidad de las gastritis crónicas observadas en nuestra área geográfica.

Gastritis química, producida por reflujo intestinal (gastritis de reflujo) o por antiinflamatorios no esteroideos. Se caracteriza por alargamiento de las criptas que se vuelven tortuosas y se hallan tapizadas por un epitelio de escasa altura, algo desdiferenciado; edema de la lámina propia, en la que suelen observarse fibras musculares y vasos sanguíneos congestivos; y escaso infiltrado inflamatorio (Figura 1).

Gastritis inducida por *Helicobacter pylori*

Hoy se acepta que el *H. pylori* es el principal agente etiológico de la gastritis crónica tipo B. Juega, además, un papel esencial en la patogenia de la úlcera péptica, especialmente la duodenal. (2, 3 y 4), y cada vez existen más datos que permiten relacionar este tipo de gastritis con el cáncer de estómago (5, 6 y 7) y posiblemente con el linfoma gástrico.

Figura 1



Gastritis de reflujo. Criptas tortuosas, tapizadas por epitelio de escasa altura. Se aprecia ausencia de infiltrado inflamatorio y presencia de fibras musculares lisas. H y E, x 150.

La mucosa gástrica, a diferencia de porciones más distales del tubo digestivo, posee un sistema inmune poco desarrollado (8), insuficiente para destruir los gérmenes que llegan a ella. La barrera más importante está representada por el ácido clorhídrico, que pierde su función ante el *H. pylori*, que se beneficia del pH bajo.

Con el objeto de conocer la frecuencia y la patogenia formal de la infección por *H. pylori* en nuestro medio, hemos estudiado 1.000 pacientes con dispepsia, que han sido biopsiados y de los que se han obtenido, en todos, fragmentos de mucosa de antro y de cuerpo. En el 10% se obtuvieron también fragmentos de incisura *angularis*. Por cada paciente se estudiaron 6,8 fragmentos de media, lo que hace un total de 6.869 fragmentos.

De los 1.000 pacientes, 82,5% presentaban inflamación que en el 73,2% asentaba en antro y cuerpo; en el 23,3%, solo en antro; y en el 3,5%, solo en cuerpo.

De los 825 pacientes con inflamación, se observaron bacterias *H. pylori* en 729 (88,4%) con la siguiente distribución: pangastritis (afectación de cuerpo y antro) en el 68,9%; sólo antritis en el 17,5% y exclusivamente en el cuerpo en el 2%.

La inflamación antral es difusa y afecta a todo el espesor de la mucosa, dada la baja densidad de glándulas y el abundante estroma (Figura 2A). En cuerpo la inflamación suele ser multifocal (9), siendo más evidente en unos fragmentos que en otros. Aquí, la inflamación puede limitarse a la porción donde se hallan las criptas, que es donde en la mucosa corporal existe suficiente tejido conjuntivo como para poder albergar las células de la inflamación, *gastritis superficial* (Figura 2B), o extenderse hacia abajo, entre las glándulas. A esta última forma se la llamaba clásicamente gastritis atrófica. No obstante, la extensión en profundidad del infiltrado inflamatorio no supone necesariamente atrofia (9). Por ello, cuando el infiltrado se extiende entre los cuerpos glandulares, pero sin pérdida aparente de glándulas, hablamos de *gastritis intersticial*. Si existe pérdida glandular o metaplasia que no excede los dos tercios del parénquima glandular se habla de *gastritis preatrófica*, reservando el término *gastritis atrófica* para cuando la atrofia o la metaplasia exceden los dos tercios (10).

De los pacientes que presentaban inflamación en el cuerpo, en el 69,8% la gastritis era superficial; en el 19,3%, intersticial; en el 4,2%, preatrófica; y en el 6,7%, atrófica.

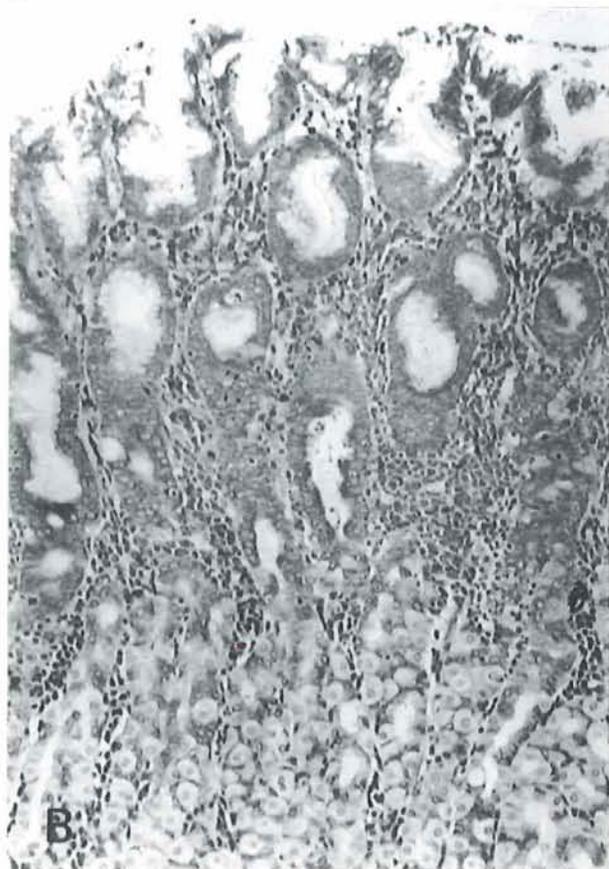
El infiltrado inflamatorio está siempre constituido por células plasmáticas y algunos linfocitos, a los que

Figura 2A



A. Gastritis crónica. Imagen tomada en antro. Todo el espesor de la mucosa es asiento de infiltrado inflamatorio. Se observan bacterias y lesiones epiteliales. H y E, x 150.

Figura 2B



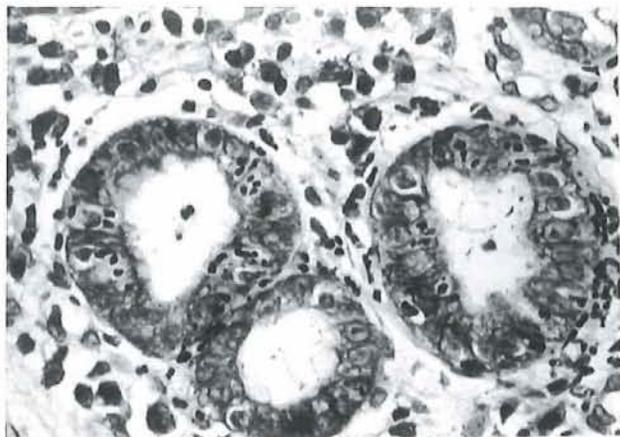
B. Microfotografía tomada en cuerpo. El infiltrado inflamatorio se limita a la zona de las criptas. H y E, x 150.

con frecuencia se añaden neutrófilos, dispuestos generalmente alrededor o infiltrando las láminas epiteliales de las criptas. Cuando existen neutrófilos en o alrededor de, al menos, dos criptas hablamos de actividad (Figura 3), cuya intensidad, al igual que la inflamación, se valoró semicuantitativamente en grados, de 1 a 3.

En el infiltrado están presentes ambos tipos de linfocitos, B y T. Predominan los T y de ellos, los que poseen el marcador CD8 (11). También se ha descrito un aumento de linfocitos T con receptor γ/δ , situados dentro del epitelio, que pudieran desempeñar un papel en la defensa de la mucosa (12).

La actividad se asocia a la inflamación crónica en el 50,1% en el antro y en el 34,2% en el cuerpo. La actividad se correlaciona con la presencia de *H. pylori* ($p < 0,0001$).

Figura 3



Gastritis crónica activa. Las criptas aparecen con neutrófilos permeando el epitelio. Giemsa, x 650.

La inflamación de la mucosa progresa hasta que se alcanza la atrofia (13), momento en el que suele existir metaplasia entérica.

Helicobacter pylori

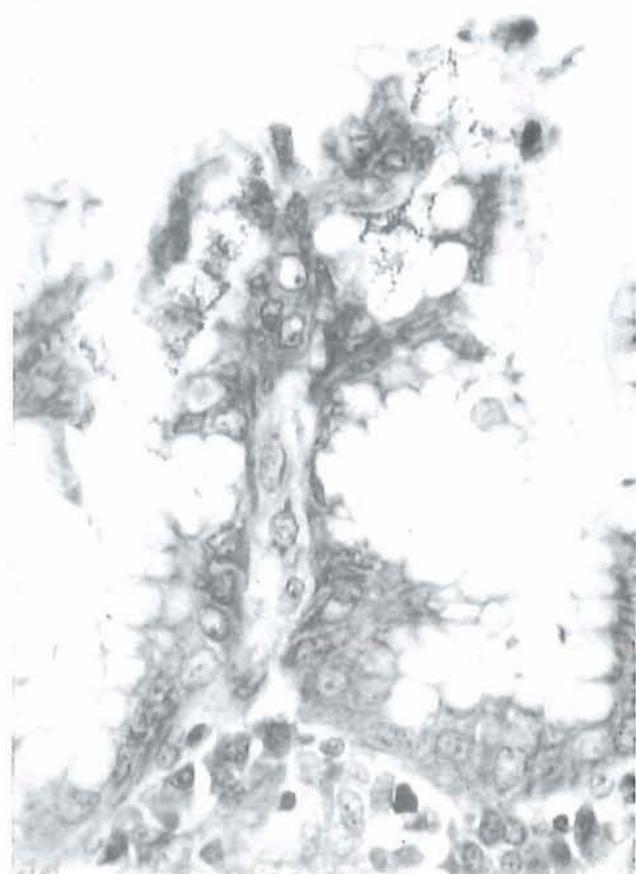
Es el agente causal de la infección bacteriana más frecuente en el hombre. Es una bacteria espiral, gram-negativa. Su presencia puede demostrarse por el test respiratorio de la actividad ureasa o por el estudio microscópico o bacteriológico de la biopsia. La técnica más eficaz es la del estudio microscópico. El *H. pylori* se tiñe con la técnica de Warthin-Starry y con la de Giemsa, que por su sencillez se ha convertido en la técnica habitual para las biopsias gástricas (14 y 15), siendo, además, la más sensible (16). Cuando se retrasa la fijación del tejido, la forma bacilar pasa a forma redondeada, cocobacilar. De aquí que la forma cocobacilar sea más habitual en las piezas de gastrectomía, por el hecho de retrasarse generalmente la fijación de la mucosa (Figura 4).

En circunstancias óptimas, las biopsias deberían ser tomadas de cuerpo, incisura *angularis* y antro. En pacientes que presentan alguna dificultad, deben hacerse tomas al menos de cuerpo y antro, disponiendo de un mínimo de dos fragmentos de cada zona. No obstante, con cierta frecuencia el patólogo recibe fragmentos únicamente de antro. Estas biopsias son de limitado valor. Pueden permitir establecer el diagnóstico de gastritis asociada a *H. pylori*, pero no permiten conocer la situación general del estómago. Conviene tener en cuenta que la gastritis crónica asociada a *H. pylori* es un proceso dinámico, que se inicia en incisura *angularis* o antro, de donde se extiende a cuerpo. En un momento determinado, el proceso puede estar en regresión o haber desaparecido en el antro y hallarse en pleno desarrollo en el cuerpo.

La transmisión del *H. pylori* se realiza por vía oral. La bacteria se ha aislado en heces (17) por lo que la transmisión fecal-oral puede ser importante, al menos en algunas comunidades.

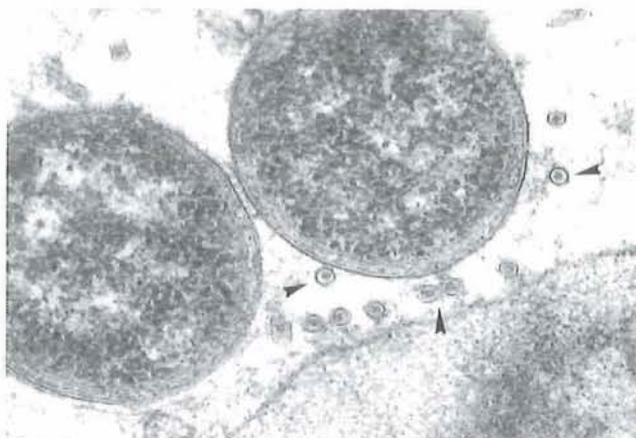
El *H. pylori* no invade el tejido. Se localiza en la capa de moco que reviste el epitelio y en íntimo contacto con la parte apical de las células epiteliales del revestimiento de la superficie, de las foveolas y del cuello de las criptas. Con frecuencia se aloja en los espacios intercelulares de la porción apical de las células. Los microorganismos también pueden observarse en el duodeno, cuando experimenta una metaplasia gástrica, y en la mucosa glandular esofágica en el esófago de Barret (18, 19).

Figura 4



Pieza de gastrectomía. Los *H. pylori* aparecen con forma redondeada. Giemsa, x 650.

Figura 5



Electronografía en la que se observa la parte apical de una célula epitelial (abajo y a la derecha) y dos bacterias con algunos flagelos (cabezas de flecha), x 100.800.

Ultraestructuralmente, el *H. pylori* tiene una doble membrana que envuelve a un protoplasma granular. De la bacteria se extienden varios flagelos (Figura 5). Las bacterias que entran en estrecho contacto con las células epiteliales suelen alojarse en concavidades de la superficie celular (Figura 6). La membrana plasmática de la célula epitelial y la pared celular de la bacteria se hallan muy próximas, dejando un estrecho espacio intercelular constante, de unos 20 nm, que aparece cruzado por finos septos. La célula epitelial pierde las microvellosidades en la zona de contacto. De cuando en cuando, se observan bacterias englobadas por las células epiteliales, apareciendo más o menos degradadas en estructuras a modo de vacuolas de fagocitosis (Figura 7).

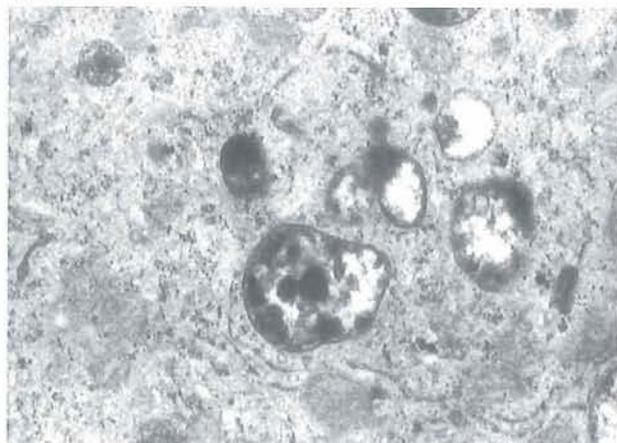
La estrecha asociación entre las bacterias y las células epiteliales podría explicar, en parte al menos, el daño que experimentan las células.

Figura 6



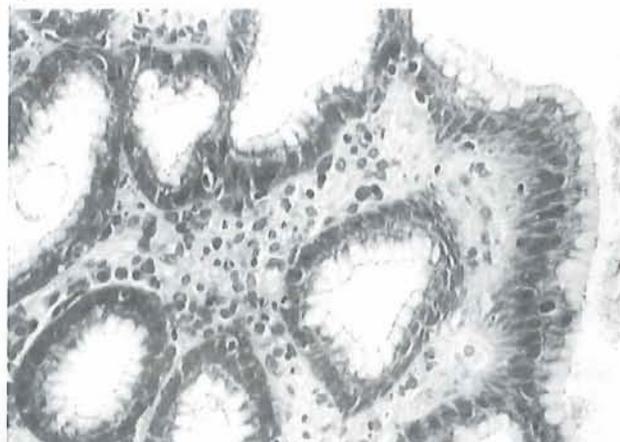
Bacteria alojada en una concavidad de la célula epitelial. Se observan finos septos entre las dos membranas (de la célula epitelial y de la bacteria), x 80.000.

Figura 7



Célula epitelial conteniendo restos de bacterias en una vacuola. x 32.000.

Figura 8



Porción superficial de la mucosa antral. Se observan bacterias *H. pylori* en la superficie de las células del revestimiento superficial y de las criptas. No existen lesiones epiteliales. Giemsa, x 400.

El *H. pylori* tiene actividad ureasa, generando amoníaco que, además de ejercer acción tóxica sobre las células, tiende a elevar el pH. Por otra parte, en los pacientes infectados con *H. pylori* existe una desinhibición de la secreción gástrica mediada por somatostatina (20). Todo ello podría jugar un papel patogénico en la úlcera duodenal, como se comentará más adelante.

El *H. pylori* produce una citotoxina, detectada en filtrados de cultivos, capaz de inducir vacuolización de las células. Además, en el suero de pacientes infectados se ha demostrado la presencia de anticuerpos frente a este factor vacuolizante, lo que indica su pro-

ducción *in vivo* (21). La toxicidad de esta citotoxina se une a la del amoníaco en su acción sobre las células epiteliales.

Por otra parte, el *H. pylori* segrega un factor quimiotáctico para los neutrófilos y monocitos (22 y 23) que tiene un peso molecular menor de 3.000 d, es termoestable y resistente en medio ácido. Este factor parece ser el responsable de la presencia de neutrófilos en el infiltrado.

Además de estas sustancias capaces de modular la respuesta de la mucosa, el *H. pylori* tiene actividad glicosulfatasa específica para glicoproteínas y glicolípidos sulfatados del moco, con excepción de los sulfatos de ceramida que sirven de receptores para la fijación de la bacteria (24). Mediante esta actividad sulfatasa las bacterias pueden alterar los componentes esenciales de la capa protectora de moco.

La infección por *H. pylori* remite cuando en la mucosa se establece la atrofia. Esta despoblación bacteriana podría estar en relación con la pérdida de las células parietales y del pH ácido. No se puede descartar, no obstante, la posibilidad de que la inflamación misma represente un beneficio para las bacterias, al facilitar el paso de nutrientes a través de la mucosa inflamada; de modo que, al remitir la inflamación y con ella la oferta de nutrientes, las bacterias desapareciesen. Esta última posibilidad, ciertamente improbable, daría apoyo a la hipótesis del simple comensalismo del *H. pylori*, defendida en otro tiempo por algunos autores.

Lesiones epiteliales

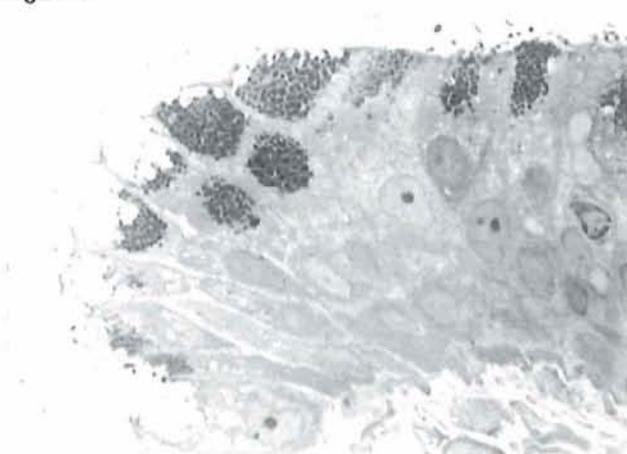
En las mucosas infectadas por *H. pylori* suelen observarse lesiones en las células epiteliales que se hallan en relación con las bacterias (4 y 25). Las lesiones son de tres tipos:

1. Hinchazón de la porción apical de las células con pérdida de los gránulos de mucina y, a veces, de esta porción de la célula (Figura 9). Ultraestructuralmente, se observa dilatación de los perfiles de retículo endoplasmático rugoso, que contienen un material flocular, poco denso (Figura 10).

2. Transformación micropapilar, debida a que las células epiteliales se agrupan en pequeños penachos de 4 a 6 células, flanqueados por defectos epiteliales, lo que da al epitelio un carácter aserrado característico (Figura 11).

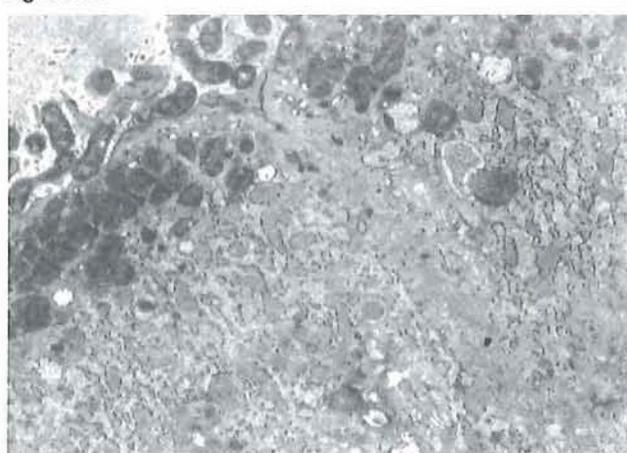
3. Degeneración y pérdida del epitelio en una pequeña área, dando lugar a erosiones. En la lámina propia de estas áreas se observa congestión vascular y, a veces, microhemorragias (Figura 12).

Figura 9



Corte semifino de material incluido en Epon. Se aprecia pérdida de gránulos de moco y vacuolización de las células del epitelio de revestimiento (más evidente a la izquierda). Azul de metileno, x 1.500.

Figura 10



Electronografía en la que se observan bacterias en la superficie. En las células epiteliales existe dilatación del RER. x 7.900.

La intensidad de las lesiones epiteliales guarda relación con la cantidad de bacterias ($p = 0,0001$), y con la actividad en la inflamación (presencia de granulocitos) ($P = 0,0001$).

Es probable que las lesiones inducidas por el *H. pylori*, especialmente las erosivas, jueguen un papel en el desarrollo de la úlcera péptica gástrica. El factor causante de las lesiones probablemente es, como señalamos antes, la citotoxina producida por las bacterias. Se discute también el posible papel lesivo de los neutrófilos que infiltran el epitelio en respuesta a la infección

Figura 11A

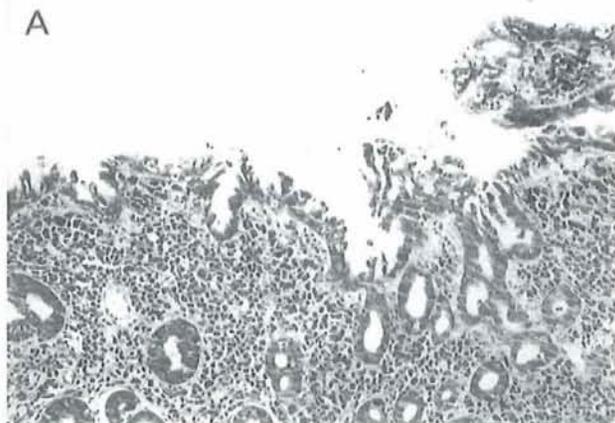
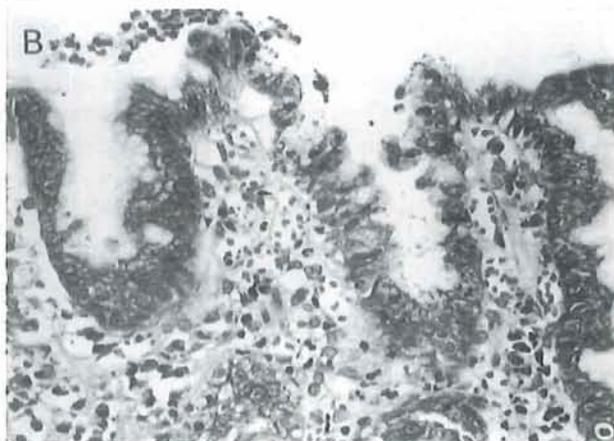
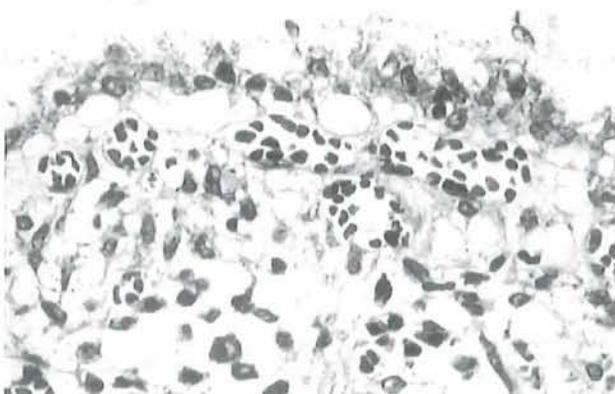


Figura 11B



Lesiones epiteliales. Aspecto aserrado de la superficie, con formación de micropapilas. Giemsa, A, x 150; B, x 400.

Figura 12



Superficie de la mucosa con lesiones intensas del epitelio. Se observan bacterias en la superficie. El epitelio aparece muy aplanado y desflecado. Los capilares de la lámina propia se hallan dilatados y llenos de sangre. Giemsa, x 650.

(25 y 26). No obstante, la estrecha correlación existente entre neutrófilos infiltrando el epitelio y daño celular (26) se podría explicar por la asociación de ambos factores, lesiones celulares e infiltrado de neutrófilos, con el *H. pylori*.

La infección por *H. pylori* se asocia con úlcera duodenal, que cura cuando se erradica la infección. No está aclarado el mecanismo ulcerogénico. Posiblemente juegue un papel importante la hiperfunción de las células G cuando la mucosa de tipo fúndico está conservada, siendo así capaz de responder al estímulo de la gastrina con hiperproducción de ácido. Se discute

cual puede ser el mecanismo por el que la infección eleva la gastrina sérica. En un principio se pensó que el responsable podría ser el amoníaco producido por las bacterias, lo que no se ha podido comprobar en estudios diseñados al respecto (27). Recientemente se ha implicado a la somatostatina: Moss y col. (20) han observado un aumento del número de células con inmunorreactividad para la somatostatina y del mRNA específico para este péptido regulador en pacientes en los que se consiguió una erradicación eficaz de la bacteria. Estos hallazgos sugieren que la infección inhibe la somatostatina y que, por tanto, la úlcera duodenal pudiera estar en relación con la desinhibición de la función secretora gástrica al suprimirse la somatostatina.

Todos los pacientes infectados presentan respuesta inflamatoria en la lámina propia (al menos en antro). Sin embargo, no en todos se observan lesiones epiteliales. En nuestro material, el 36,2% de gastritis con bacterias no tenían lesiones. Esto se debe probablemente a la existencia de cepas con escasa citotoxicidad y probablemente de cepas no patógenas. De hecho, el *H. pylori* posee un lipopolisacárido en la membrana externa que varía estructuralmente de unas cepas a otras, lo cual pudiera explicar el grado variable de toxicidad (28).

Metaplasia entérica. Cáncer gástrico

La gastritis por *H. pylori* tiene alta tendencia a asociarse con metaplasia intestinal, asociación que aumenta con la edad (29). La metaplasia es una consecuencia de la inflamación y forma parte de un proceso progresivo (1).

En nuestro material, la metaplasia intestinal estaba presente en el 18% en antro, y en el 5% en cuerpo, y en el 2,4% en antro y cuerpo. El *H. pylori* no se halla nunca asociado con el epitelio metaplásico. No obstante, cuando se inicia la metaplasia y la atrofia no es aún acentuada, se observan todavía *H. pylori* en los campos sin metaplasia, incluso en la inmediata vecindad de la metaplasia. Pueden verse incluso criptas con metaplasia en la parte más profunda, carente de gérmenes, los cuales, en cambio, están presentes en la porción más superficial, a donde no se ha extendido todavía la metaplasia. Cuando la metaplasia es extensa y la atrofia acentuada, la inflamación regresa y los gérmenes desaparecen. Este hecho se da particularmente en el antro, en pacientes en los que la inflamación con presencia de *H. pylori* se reconoce todavía en la mucosa del cuerpo. La despoblación del *H. pylori* puede estar en relación con la hipocidez.

La incidencia de metaplasia intestinal, en pacientes con úlcera duodenal, aumenta, por otra parte, con la terapia prolongada con bloqueantes H₂ (30).

La gastritis por *H. pylori* se asocia frecuentemente con el carcinoma gástrico (5 y 6). En países con alta incidencia de cáncer gástrico se ha observado una alta frecuencia de infección por *H. pylori*. Además, la frecuencia del cáncer gástrico se correlaciona con la presencia de anticuerpos frente a *H. pylori* (31).

La explicación que se presenta a primera vista para esta asociación es la de la secuencia: infección, metaplasia entérica, displasia (3). Existe, no obstante, una dificultad para aceptar esta explicación: la infección por *H. pylori* se asocia con ambos tipos de cáncer, intestinal y difuso (32 y 33), y la metaplasia lo hace úni-

camente con el intestinal. Es muy probable que la bacteria esté relacionada causalmente con ambos tipos de cáncer. En todo caso, conviene tener en cuenta que el cáncer es una enfermedad multifactorial.

Erradicación del *H. pylori*

El conocimiento del papel patogénico del *H. pylori* en la gastritis y úlcera péptica ha cambiado radicalmente el enfoque del clínico ante el paciente con dispepsia y, particularmente, con úlcera péptica duodenal. Por ello se abre un camino nuevo, muy prometedor, no solo para el tratamiento de una enfermedad tan común como la úlcera péptica, sino también para la profilaxis del cáncer gástrico.

Cuando a la cicatrización de una úlcera duodenal se añade la erradicación de las bacterias, la recidiva de la úlcera sólo se produce en un 5-10% de los pacientes. En cambio, si no se erradica el germen, la posibilidad de recidiva se eleva a un 85% (34 y 35). La mayor eficacia en la erradicación probablemente se consigue con la asociación de cuatro fármacos: dos antibióticos, un derivado del bismuto y un inhibidor de la secreción gástrica. Con esta combinación se han obtenido resultados variables en la erradicación, que oscilan entre el 80% y el 95% en las casuísticas más optimistas (34, 36 y 37). Recientemente (35) se han descrito resultados igualmente eficaces, con tres fármacos, dos antibióticos y el inhibidor de la secreción gástrica, terapéutica que tiene menos efectos secundarios al prescindir del bismuto, lo que facilita que se complete el tratamiento ya que el éxito radica en gran medida en el rigor con que los pacientes siguen el tratamiento (37).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyatt J.I. y Dixon M.F. Chronic gastritis. A pathogenetic approach. *J Pathol* 1988; 154: 113-24.

2. Carrick J., Lee A., Hazell S. y cols. *Campylobacter pylori* duodenal ulcer and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989; 30: 790-7.

3. Correa P., Muñoz N., Cuello C. y cols. The role of *Campylobacter pylori* in gastroduodenal disease. In: Fenoglio Preiser C.M. Wolf M. Rilke F. (eds) *Progress in Surgical Pathology*. Vol. 10.

Field and Wood, New York, 1989; p. 191-210.

4. Chan W.Y., Hui P.K., Chan J.K.C. y cols. Epithelial damage by *Helicobacter pylori* in gastric ulcers. *Histopathology* 1991; 19: 47-53.

5. Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H. y cols. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-6.

6. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P. y cols. *Helicobacter pylori*

infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-31.

7. Sipponen P., Kekki M. y Siurala, M. Age-related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Br J Cancer* 1984; 49: 521-30.

8. Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Kett K. y cols. Immunobiology and immunopathology of human gut mucosa: humoral immunity and intraepithelial

lymphocytes. *Gastroenterology* 1989; 97: 1562-84.

9. Correa P. y Yardley J.H. Grading and classification of chronic gastritis: One american response to the Sydney system. *Gastroenterology* 1992; 102: 355-9.

10. Fiocca R. Villani L., Turpini F. y cols. High incidence of *Campylobacter*-like organisms in endoscopic biopsies from patients with gastritis, with or without peptic ulcer. *Digestion* 1987; 38: 234-44.

11. Papadimitrou C.S., Ioachim-Velogianni E.E., Tsianos E.B. y cols. Epithelial HLA-DR expression and lymphocyte subsets in gastric mucosa in type B chronic gastritis. *Virchows Arch (A)* 1988; 413: 197-204.

12. Engstrand L., Scheynius, A. y Pahlson C. An increased number of γ/δ T- cells and gastric epithelial cell expression on the groEL stress-protein homologue in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis of the antrum. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 976-80

13. Blaser M.J. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Gastroenterology* 1992; 102: 720-7.

14. Gary S.F. Wyatt J.I. y Rathbone B.J. Simplified techniques for identifying *Campylobacter pyloridis*. (Letter) *J Clin Pathol* 1986; 39: 1279-80.

15. Parsonnet J., Welch K., Compton C. y cols. Simple microbiologic detection of *Campylobacter pylori*. *Clin Microbiol* 1988; 26: 948-9.

16. Logan R.P.H., Polson R.J., Misssiewicz J.J. y cols. Simplified single sample 13 Carbon urea breath test for *H. pylori*: comparison with histology, culture and ELISA serology. *Gut* 1991; 32: 1461-4.

17. Thomas J.E., Gibson G.R., Darboe M.K. y cols. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* 1992; 340: 1194-5.

18. Ferreres J.C., Fernández F., Rodríguez-Vives A. y cols. *Helicobacter pylori*

in Barrett's esophagus. *Histol Histopathol* 1991; 6: 403-8.

19. Gruppo Operativo per lo Study Delle Precancerosi Esofagee (GOSPE). *Helicobacter pylori* in Barrett's oesophagus. *Histopathology* 1991; 18: 568-70.

20. Moss S.F., Legon S., Bishop A.E. y cols. Effect of *Helicobacter-pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992; 340: 930-2.

21. Leunk, R.D. Production of a Cytotoxin by *Helicobacter pylori*. *Rev Infect Dis* 1991; 13 Supl. 8: 686-9.

22. Craig P.M., Territo M.C., Karnes W.E. y cols. *Helicobacter pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. *Gut* 1992; 33: 1020-3.

23. Nielsen H. y Andersen L. Chemotactic activity of *Helicobacter pylori* sonicate for human polymorphonuclear leucocytes and monocytes. *Gut* 1992; 33: 738-42.

24. Slomiany B.L., Murty V.L.N., Piotrowski J. y cols. Glycosulfate activity of *H. pylori* toward human gastric mucin: Effect of sucralfate. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1132-7.

25. Solcia E., Capella, C., Fiocca, R. y cols. Exocrine and endocrine epithelial changes in types A and B chronic gastritis. In: Malfertheiner P., Ditschuneit H. (eds) *Helicobacter pylori*, Gastritis and Peptic Ulcer. Springer-Verlag, Berlin, 1990. p. 245-58.

26. Figura N., Guglielmetti P., Rosolini A. y cols. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 225-6.

27. Chittajallu R.S., Neithercut W.D., Ardill J.E.S. y cols. *Helicobacter pylori*-related hypergastrinaemia Is Not Due to elevated antral surface pH. *Scandin J Gastroenterol* 1991; 27: 218-22.

28. Pérez Pérez G.I. y Blaser M.J. Conservation and diversity of *Campylo-*

bacter pyloridis major antigens. *Infect Immun* 1987; 55: 1256-63.

29. Craanen M.E., Dekker W., Blok P. y cols. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic biotptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16-20.

30. Penston J.G. Clinical assessment, gastrin concentrations, and gastric histology after 5 years of maintenance treatment with ranitidine for duodenal ulcers. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25 (Suppl 177): 77-86.

31. Forman D., Newell D.G. Fullerton, F. y cols. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer. *BMJ* 1991; 302: 1302-5.

32. Loffeld R.J.L.F., Willems I., Flen-drig J.A. y cols. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990; 17: 537-41.

33. Wee A., Kang J.Y. y Teh, M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumour histology. *Gut* 33: 1029-32, 1992

34. Hansing R.L., D'Amico, H., Levy M. y cols. Prediction of *Helicobacter pylori* in gastric specimens by inflammatory and morphological histological evaluation. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1125-31.

35. Hentschel E., Brandstätter G., Dragosics B., y cols. Effect of ranitidine and amoxicillin plus metronidazole on the eradication of *Helicobacter pylori* and the recurrence of duodenal ulcer. *N Engl J Med* 1993; 328: 308-12.

36. Valle J., Seppala K., Sipponen P. y cols. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-65.

37. Graham D.Y., Lew G.M., Malaty H.D. y cols. Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 1992; 102: 493-6.