

SALAS SANCHEZ, Willy Alfredo; BENITES GALVEZ, María del Rosario; SALINAS CERQUIN, César
Asociación de Helicobacter pylori y patología gástrica no neoplásica en una clínica privada de Lima Norte.

Revista Médica Herediana, vol. 16, núm. 2, -, 2005, pp. 89-96

Universidad Peruana Cayetano Heredia

San Martín de Porres, Perú

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=338029546002>



Revista Médica Herediana,
ISSN (Versión impresa): 1018-130X
juan.miyahira@upch.pe
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Perú

Asociación de *Helicobacter pylori* y patología gástrica no neoplásica en una clínica privada de Lima Norte.

Association between *Helicobacter pylori* and non neoplastic gastric pathology.

SALAS SANCHEZ Willy Alfredo, BENITES GALVEZ Maria del Rosario ¹, SALINAS CERQUIN César ².

SUMMARY

Objective: To determine association between *Helicobacter pylori* infection and the histological findings of the gastric mucosa biopsies that were negatives to neoplastic pathology. **Material and Methods:** We conducted a retrospective descriptive study of gastric mucosa biopsies that were negatives to neoplastic pathology. The biopsies were carried out at the Gastroenterology Division of the Clínica Médica Cayetano Heredia between January 1, 1999, and July, 31, 2002. **Results:** We reviewed 676 gastric mucosa biopsies that were negatives to neoplastic pathology. The mean age was 45.12 years. There were not significant differences by sex. The most frequent histological findings were: Superficial chronic gastritis, 498 cases (73.7%); active gastritis, 464 cases (68.6%); deep chronic gastritis, 90 (13.3%); atrophic gastritis, 93 (13.7%); normal gastric mucosa, 79 (11.7%); mucous damage, 508 (75.1%); intestinal metaplasia, 123 (18.2%); positive lymphoid nodules, 372 (55%); dysplasia, 9 (1.18%). Furthermore, we found a frequency of *Helicobacter pylori* infection of 64.78% and a statistically significant difference between *Helicobacter pylori* infection and gastritis, activity of gastritis, mucous damage and lymphoid nodules. **Conclusions:** The most frequent histological finding was superficial chronic gastritis. The frequency of normal gastric biopsies was low. The frequency of *Helicobacter pylori* infection, was similar to the results reported in the international literature. (*Rev Med Hered* 2005;16:89-96).

KEY WORDS: Gastric biopsies, histological findings, *Helicobacter pylori*.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la asociación entre la infección de *Helicobacter pylori* (HP) y los hallazgos histológicos de las BGNPN. **Materiales y métodos:** Se realizó el estudio descriptivo retrospectivo en las BGNPN realizadas por endoscopía digestiva alta en el Servicio de Gastroenterología de la Clínica Médica Cayetano Heredia del 1º de enero de 1999 al 31 de julio del 2002. **Resultados:** Se revisaron 676 biopsias gástricas negativas a patología neoplásica. La edad promedio fue 45,12 años. No hubo predominio de ningún sexo. Los hallazgos histológicos más frecuentes fueron: Gastritis crónica superficial 498 (73,7%), gastritis activa 464 (68,6%), gastritis crónica profunda 90 (13,3%),

¹ Servicio de Control de Calidad de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

² Profesor Principal del Departamento de Medicina de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

gastritis atrofica 93 (13,7%), mucosa gástrica normal 79 (11,7%), daño mucinoso 508 (75,1%), metaplasia intestinal 123 (18,20%), folículos linfoides positivos 372 (55%) y displasia 9 (1,18%). Además se encontró una frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* (HP) de 64,78%. Se encontró asociación estadísticamente significativa entre infección por HP con gastritis, actividad de gastritis, daño mucinoso y folículos linfoides. **Conclusiones:** El hallazgo histológico más frecuente fue gastritis crónica superficial. Las biopsias gástricas normales se encontraron en baja frecuencia. La frecuencia de infección por HP es similar a las descritas en otros estudios. (*Rev Med Hered* 2005;16:89-96).

PALABRAS CLAVE: Biopsias gástricas, hallazgos histológicos, *Helicobacter pylori*.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas gastrointestinales se presentan con alta frecuencia y representan el 4% de todas las consultas médicas en los Estados Unidos (1). Las causas etiológicas más importantes que producen molestias gastroduodenales son: Enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad ácido péptica, cáncer gástrico y dispepsia no ulcerosa (2); sin embargo, dichas causas no son del todo delimitadas ni excluyentes, sino por el contrario, con el transcurso de los años se han dilucidado los mecanismos etiopatológicos que muestran características comunes y secuenciales. El descubrimiento de Warren y Marshall del *Helicobacter pylori* (HP) en 1982 derrumbó un concepto que por años parecía incombustible: la secreción ácida gástrica es una eficiente barrera que impide la entrada de gérmenes y bacterias al intestino (3).

En el lapso de 20 años, hemos visto como el *Helicobacter pylori* ha pasado de ser un hallazgo en las biopsias de mucosa gástrica a convertirse en el principal agente etiológico de la úlcera duodenal, gastritis crónica activa y gastritis crónica atrófica, (4,5,6,7,8). Mas aún, el HP ha sido asociado al desarrollo de patología neoplásica gástrica, principalmente el carcinoma gástrico y el linfoma de bajo grado (9,10,11).

En los últimos años se ha profundizado en el estudio del HP, sin embargo los resultados han sido muchas veces controversiales, como por ejemplo en lo que respecta a la relación entre la presencia de HP y la sintomatología de la dispepsia no ulcerosa (12,13,14,15,16,17,18,19). Por esta razón, existe una gran controversia con relación al estudio y tratamiento de la dispepsia; ya que el elevado número de personas que la presentan generaría enormes cargas sociales y económicas.

Por otro lado, el diagnóstico histológico suele representar el diagnóstico definitivo de la mayor parte de patologías gástricas y de esta manera determina el tratamiento más efectivo. Con el uso de técnicas sencillas y de bajo costo podemos determinar en las biopsias gástricas, la tasa de infección por HP, grado

inflamatorio de la mucosa, lesiones pre malignas, ulceraciones y patología maligna (20). Además existen estudios que señalan la importancia de la toma de biopsias en las endoscopías, debido a la falta de correlación entre el diagnóstico endoscópico e histológico de la gastritis crónica y la normalidad de la mucosa (4,21,22,23).

El presente estudio retrospectivo, determina los hallazgos histológicos de las biopsias gástricas realizadas en pacientes de la Clínica Médica Cayetano Heredia y la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y patología gástrica no neoplásica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo. Para llevarlo a cabo se revisaron los informes de las biopsias tomadas mediante endoscopia digestiva alta (EDA) en el servicio de gastroenterología de la Clínica Médica Cayetano Heredia, realizadas entre enero de 1999 y julio del 2002. De los informes de las Biopsias Gástricas Negativas a Patología Neoplásica (BGNPN), se buscó el diagnóstico, los hallazgos histológicos y la presencia de *Helicobacter pylori*.

Los datos fueron transcritos a una ficha especial que se diseñó; cada paciente tuvo su respectiva ficha de datos.

Posteriormente se creó una base de datos en el programa informático Microsoft Excel para Windows 2000 en el se ingresaron los datos en las fichas. Se utilizó el programa estadístico Epi Info para el procesamiento estadístico de la base de datos.

Definiciones de términos:

Gastritis: Es la inflamación de la mucosa gástrica. Existe mucha controversia en su clasificación y esta se realiza según criterios endoscópicos e histológicos estandarizados (24).

Endoscópicamente se clasifica en:

Gastritis aguda: Caracterizada por hemorragia

subepitelial, petequias, erosiones, con mucosa friable y sangrante; estas lesiones son superficiales y pueden variar en número, tamaño y localización.

Gastritis crónica: Caracterizado por eritema de la mucosa gástrica, engrosamiento de pliegues, aplanamiento de pliegues, palidez de mucosa, adelgazamiento de mucosa con visualización de vasos submucosos; y pueden variar en su extensión y localización.

Histológicamente se ha seguido la clasificación utilizada en el servicio de patología del Clínica Médica Cayetano Heredia la cual ha sido utilizada en varios estudios nacionales (9,20,21,22). Esta clasificación considera:

Gastritis crónica superficial: Existe un infiltrado de células inflamatorias en la porción superficial de la mucosa que llega hasta el cuello de las glándulas propias, en particular en la lámina propia entre las criptas gástricas.

Gastritis crónica profunda: Existe el infiltrado de las células inflamatorias que pasa la zona del cuello y llega a las porciones profundas de la mucosa, entre las glándulas.

Gastritis crónica atrófica: Existe destrucción y desaparición de las glándulas, independientemente del grado de inflamación.

Actividad de la gastritis: Esta dada por la presencia de los neutrófilos y se clasifica en leve, moderada y severa.

Metaplasia: Es el cambio de las células de la superficie y del epitelio de las glándulas gástricas por células de morfología similar a células del intestino. Utilizando la coloración de Hematoxilina-Eosina se clasifica en completa (TIPO I) similares a células del intestino delgado e incompleta (TIPO II) similares a células del intestino grueso.

Puede existir en una misma muestra una combinación de los dos tipos de metaplasia que se denomina tipo mixta.

Displasia: Definido por alteración de la forma, las dimensiones y la organización de las células adultas. Se considera lesión precancerosa.

Daño mucinoso: Se define como depleción de la vacuola de mucina de las células de la foveola gástrica; esta a su vez se clasifica de acuerdo al grado de daño de la vacuola mucinosa en:

- Parcial: La depleción de la vacuola de mucina de las células de la foveola gástrica es incompleta.
- Total: La depleción de la vacuola de mucina de las células de la foveola gástrica es completa.

Según la extensión del daño se clasifica en:

- Focal: El daño se aprecia en una zona del epitelio.
- Multifocal: El daño se aprecia en varias zonas del epitelio gástrico; igualmente puede ser parcial o total.

Foliculos linfoides: Conglomerado de linfocitos en la mucosa gástrica.

Helicobacter pylori: Se trata de una bacteria espirilada, gram negativa, microaerófila; se diagnostica por diversos métodos, siendo usado en este trabajo la coloración de Hematoxilina-Eosina, que nos permite el diagnóstico de la infección en 94% (8).

RESULTADOS

Entre enero de 1999 y julio del 2002 se realizaron 834 endoscopías digestivas altas y 745 biopsias por endoscopía digestiva alta. Se revisaron las 745 biopsias en total, de las cuales 699 (93,8%) correspondieron a biopsias gástricas; 33 (4,4%) fueron biopsias esofágicas y 13 (1,7%) biopsias duodenales. De las 699 biopsias gástricas, 23 fueron biopsias gástricas con patología neoplásica y 676 fueron biopsias gástricas negativas a patología neoplásica (BGNPN) (Tabla N°1).

La edad promedio fue 45,12 años, con edades entre los 10 y 94 años. Trescientos dieciseis (46,75%) fueron de sexo masculino y 360 (53,25%) fueron de sexo femenino. Los hallazgos histológicos y sus frecuencias se muestran en la tabla N°2.

Encontramos una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de *Helicobacter pylori* y el diagnóstico histológico de gastritis ($p<0,000000$), actividad de la gastritis ($p<0,000000$), daño mucinoso de cualquier tipo ($p<0,000000$) y folículos linfoides ($p<0,000000$). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de HP y la metaplasia intestinal ($p<0,09694$) (Tabla N°3).

DISCUSIÓN

La fibroendoscopía ha mejorado el diagnóstico de la patología gástrica en comparación a los gastroscopios rígidos-flexibles (1,23). Pese a estos logros, existen ya varios trabajos donde se reitera la importante falta de correlación entre el diagnóstico endoscópico e histológico de la gastritis crónica y la normalidad de la

Tabla N° 1. Biopsias realizadas en el Servicio de Gastroenterología de la Clínica Médica Cayetano Heredia (1999-2002).

Biopsia Realizadas		Numero	Porcentajes
Biopsias Gástricas	No Neoplásicas	676	90,7%
	Neoplásicas	23	3,1%
	Esofágicas	33	4,4%
	Duodenales	13	1,7%
	TOTAL	745	100%

Nota aclaratoria: Se realizaron 834 endoscopias digestivas altas en total.

Tabla N° 2. Hallazgos histológicos en las biopsias gástricas.

Hallazgo Histológico	Número	Porcentaje
Gastritis Crónica Superficial Leve	498	73,67%
Moderada	324	
Severa	169	
	19	
Gastritis Crónica Profunda Leve	90	13,31%
Moderada	5	
Severa	82	
	3	
Gastritis Atrófica Leve focal	93	13,76%
Leve multifocal	24	
Moderada focal	7	
Moderada multifocal	30	
Severa focal	23	
Severa multifocal	5	
	4	
Mucosa Gástrica Normal	79	11,69%
Cáncer Gástrico	23	3,08%
Gastritis Activa Leve	464	68,64%
Moderada	198	
Severa	246	
	10	
Daño Mucinoso Parcial focal	508	75,15%
Parcial multifocal	149	
Parcial total	124	
	235	
Metaplasia Intestinal Incompleta	123	18,2%
Completa	37	
Mixta	20	
	66	
Helicobacter pylori Leve	436	64,5%
Moderado	128	
Severo	232	
	76	
Displasia	9	1,18%
Folículos linfoides	372	55%

mucosa (4,21,22,23).

Estos últimos hallazgos han sugerido la necesidad de realizar biopsias en los procedimientos endoscópicos, pues la endoscopía sola no nos puede proporcionar datos sobre el tipo de gastritis, su actividad o la presencia de HP (20,21).

Las biopsias gástricas representan un instrumento útil y certero para el diagnóstico de la patología gástrica y determinan los tipos de inflamación, lesiones premalignas y grado de infección por HP. Cuando el HP está presente, un examen cuidadoso casi siempre nos lo revelará, cualquiera que sea la tinción utilizada (8). En nuestro estudio, las muestras fueron coloreadas con la tinción de H&E (Hematoxilina-Eosina), la que permite diagnosticar la infección en el 94% de casos. Sin embargo existen otras que pueden mejorar la sensibilidad, como el método con plata de Warthin-Starry y coloración modificada Giemsa (8,25,26).

En nuestro estudio el promedio de las edades concordó con lo esperado siendo la quinta década el grupo etáreo más representativo debido probablemente, a la prevalencia de enfermedades gástricas más alta en este grupo. Es importante recalcar que la mayoría de personas que acuden a consulta en la Clínica Médica Cayetano Heredia corresponde a una población adulta. No hubo predominio de ningún sexo lo cual concuerda con estudios previos (2).

En el presente trabajo se revisó los informes histológicos de las biopsias gástricas negativas a patología neoplásica debido a la alta frecuencia de patología gástrica en estas biopsias, y porque en las biopsias gástricas informadas como neoplásicas no se registraron otros cambios que pudieron existir en la mucosa gástrica no neoplásica, los cuales son investigados en otros estudios (9,27).

Por otro lado hay que resaltar la sistematización en el diagnóstico histológico que se emplea en el servicio de patología de la Clínica Médica Cayetano Heredia, ya que por su modo descriptivo, permite tener una idea clara de la microscopía en la mucosa gástrica, grado de inflamación, etapa evolutiva de la enfermedad, presencia y grado de infección por HP. Dicha sistematización es utilizada también en servicio de patología del Hospital Nacional Cayetano Heredia y ha servido de base de datos para varios estudios nacionales (9,20,21,22).

La gastritis es muy común, de tal forma que muchos investigadores piensan que es parte del proceso normal del envejecimiento (28). Sin embargo otros investigadores señalan que la gastritis puede representar la historia natural de la infección por HP. Además los postulados de Koch para un organismo infectante han

sido completados en el caso de gastritis por *Helicobacter pylori*. Por otro lado, a pesar de la alta prevalencia de gastritis asociada a HP hasta el momento nunca se ha podido demostrar que la gastritis produzca sintomatología (8,29,30). No es extraño que la prevalencia de gastritis, gastritis activa asociada a HP e infección por HP sea alta (3,4,7,8,31).

La prevalencia de infección por HP en el presente estudio es menor que la encontrada en estudios realizados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, a pesar que este último se encuentra ubicado vecino a la Clínica Médica Cayetano Heredia (20,21). La razón de este hallazgo puede ser explicada porque las poblaciones atendidas en estas instituciones son diferentes. Pensamos que la población que acude a la Clínica Médica Cayetano Heredia es de estrato socioeconómico medio y alto, mientras los que acuden al Hospital

Tabla N° 3. Asociación entre *Helicobacter pylori* y hallazgos histopatológicos en las biopsias gástricas negativas a patología clásica.

HALLAZGOS HISTOLOGICOS	HP (+)	HP (-)
Gastritis	p<0,000000	
Si	386 (88,5%)	202 (84,2%)
No	50 (11,5%)	38 (15,8%)
Actividad	p< 0,000000	
Activa	386 (88,5%)	78 (32,5%)
No activa	50 (11,5%)	162 (67,5%)
Daño Mucinoso	p<0,000000	
Con daño mucinoso	398 (91,3%)	110 (45,8%)
Sin daño mucinoso	38 (8,7)	130 (54,2%)
Metaplasia Intestinal	p<0,09694	
Con metaplasia	71 (16,3%)	64 (26,7%)
Sin metaplasia	365 (83,7%)	176 (73,3%)
Folículos Linfoides	p<0.000000	
Con folículos linfoides	255 (58,5%)	53 (22,1%)
Sin folículos linfoides	181 (41,5%)	187 (77,9%)

Nota aclaratoria: HP(+): *Helicobacter pylori* positivo. HP(-):*Helicobacter pylori* negativo.

Nacional Cayetano Heredia son de estrato socioeconómico bajo predominantemente. Se ha descrito diferencia en la epidemiología de la infección por HP en países desarrollados y en vias de desarrollo, lo que se relaciona con los diferentes estratos socioeconómicos (30).

Existen estudios donde se encuentra asociación de cepas específicas de HP con sintomatología digestiva (dispepsia no ulcerosa), por ejemplo: la cepa Cag-a positivo (32,33). Otros han comentado la posible existencia de un rol protector de HP mediante la observación de aparición de enfermedad de reflujo gastro esofágico luego de tratamiento erradicador de HP e inhibición de esofagitis por reflujo por inducción de gastritis atrófica (34,35). A pesar de los avances en la investigación no está claro por ejemplo que tratar a pacientes con dispepsia no ulcerosa con tratamiento erradicador mejora la sintomatología y, por el contrario, se piensa que la depresión puede ser un factor determinante de dispepsia; ya sea originando alteraciones motoras del estómago o duodeno o ya sea incrementando la sensibilidad dolorosa a nivel de estos órganos al del aparato digestivo (36). Es interesante ver, que inclusive en pacientes que solo reciben placebo, los niveles de depresión disminuyen en forma significativa (8,37,38,39).

Existen tres líneas de evidencia que sugieren asociación de cáncer gástrico e infección con HP. Primero, las poblaciones en riesgo incrementado de desarrollar cáncer gástrico tienen una alta tasa de prevalencia de HP (14,32,40). Segundo, lesiones premalignas conocidas que están presentes antes del desarrollo de cáncer gástrico están también asociados con infección de HP (9,27,29) y tercero, en numerosos estudios epidemiológicos de cáncer gástrico han mostrado estar frecuentemente asociados con infección de HP (3,27,29,31,41,42).

En nuestro estudio la presencia de biopsias gástricas neoplásicas (3,1%) fue un poco menor que las descritas en otros estudios a nivel nacional (3,22). Sin embargo es más alta que en países desarrollados (31). Esto se explica por las siguientes razones: 1.- La patología gástrica progresiva de una gastritis crónica superficial a gastritis crónica atrófica por extensión a los estratos profundos de la mucosa, afectando a las glándulas propias antrales o corporales (8). En el presente estudio se encontró 93 (13,76%) BGNPN con algún grado de gastritis crónica atrófica, lo cual representa una frecuencia menor que las encontradas en estudios en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, debido posiblemente a la diferencia en la historia natural de la infección por HP en estrato socioeconómico alto y bajo

descrita en la literatura (3,14,27,43); 2.- Factores epidemiológicos: aparición temprana de HP y persistencia de infección que predispone a transición de gastritis crónica superficial a gastritis crónica atrófica (14); 3.- Factores nutricionales: se ha demostrado que durante el proceso inflamatorio aparece en los tejidos afectados grandes cantidades de radicales libres por lo cual los leucocitos ejercen su acción fagocitaria y 4.-Factores inmunológicos: recientemente se ha determinado incremento en la población de células T Gamma / Delta y la expresión por parte de las células epiteliales gástricas del homólogo de la proteína de Stress GroEL en la gastritis crónica asociada a HP.

Las células T Gamma / Delta por ser citotóxicas podrían destruir las glándulas gástricas (13,27,29,30). Estos cuatro factores están presentes en países subdesarrollados y ayudan de esta manera a explicar las más altas prevalencias de cáncer gástrico (7).

Existe en la literatura abundante información sobre la asociación de infección de HP con linfoma gástrico de tejido linfoide asociado a mucosas (MALT) de bajo grado, sin embargo en nuestro estudio no se encontró ningún caso debido posiblemente a su baja prevalencia (3% del total de neoplasias gástricas) (9,10,44).

En el estómago no se encuentra habitualmente tejido linfoide organizado, sin embargo en los linfomas gástricos de bajo grado, los cambios histológicos observados se asemejan en gran medida a los del tejido linfoide asociado a mucosas. La adquisición de este tipo de tejido linfoide organizado de la mucosa gástrica es característico de las personas infectadas por HP y parece secundario a algún tipo de estimulación antigénica por parte del HP sobre los linfocitos T (44). En nuestros resultados se muestra una asociación marcada de folículos linfoides con infección por HP, lo que corrobora dicha evidencia.

En este estudio se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre actividad de la gastritis y el daño mucinoso. Esta asociación ha sido encontrada por diversos autores desde los primeros reportes de Marshall y Warren (3,21,31,45), además también se señala regresión del grado de inflamación de la mucosa, con la erradicación de la bacteria. Por esta razón es de suma importancia encontrar esquemas terapéuticos que erradiquen la infección de HP (15,16,19). Se ha introducido el concepto de recidiva que supone una reaparición del HP luego de un tratamiento erradicador no exitoso, y no una verdadera reinfección. Esto se podría explicar por la sobrevivencia de HP en lugares aún no determinados de la mucosa gástrica (26,46,47), y al uso de tratamientos

erradicadores poco eficaces.

La posibilidad de reinfección es considerable teniendo en cuenta que el modo de transmisión exacto de HP no está aún del todo definido, siendo muy posible la vía fecal oral, fuentes de agua, etc.(17,40,43,48). Además la alta frecuencia de infección por HP que se encuentra en nuestro estudio coincide con los resultados observados anteriormente (20,22,23).

Otro hallazgo encontrado en este trabajo es la escasa presencia de HP en la mucosa gástrica histológicamente normal, coincidiendo con lo descrito por diversos autores (12,22,49,50), y corroborando además la relación causal de gastritis con infección por HP.

En los últimos años se ha realizado una profundización en el estudio de ciertos aspectos vinculados a la infección por HP, como son epidemiología, edad de infección, vías de contagio, recidivas, reinfección luego de tratamiento, impacto socio económico de tratamiento, asociación con las lesiones inducidas por AINE, dispepsia no ulcerosa, etc. (12,13,14,15,16,17,18,19). Los resultados en algunos casos son esclarecedores y en otros controversiales, por esta razón pensamos que es importante prestar atención a los hallazgos histológicos en las biopsias gástricas y es necesario su revisión periódica. La investigación en la histología gástrica está en pleno desarrollo y es necesario nueva información para el planteamiento de hipótesis.

Correspondencia:

Willy Alfredo Salas Sánchez.
Jr. Cajamarquilla 694. Lima 36, Perú.
Correo electrónico: willyalfredos@yahoo.it

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Silverstein M, Petterson T, Talley N. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for *Helicobacter pylori* for Dyspepsia: A Decision Analysis. *Gastroenterology* 1996; 110:72-83.
2. Kroenke K, Arrintong M, Mangelsdorf A. The prevalence of symptoms in medical outpatients and the adequacy of therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150:1685-1689.
3. Garrido G. Reflexiones sobre el papel del *Helicobacter pylori* en la patología digestiva. *Rev gastroenterol Perú* 1995; Suplemento 1: s29-s35.
4. Marshall B, Warren R. Unidentified curved bacillus in the stomach with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311-15.
5. León R, Recavarren S, Beredson R. *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. *Rev Gastroenterol Perú* 1995; Suplemento 1: s23-s27.
6. Graham D. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96:615-25.
7. Peterson W. Currents Concepts: *Helicobacter pylori* and Peptic Ulcer Disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-1048.
8. León R, Recavarren S, Ramírez A. El aporte peruano a la investigación sobre el *Helicobacter pylori*. *Rev Med Hered* 1991; 2(4): 173-181.
9. Piscoya A, Busalleu A, Cok J, Combe J. Comparación de hallazgos histopatológicos entre las biopsias de la mucosa gástrica no neoplásica de pacientes con cáncer gástrico y las biopsias de la mucosa gástrica de pacientes dispépticos sin cáncer gástrico. *Rev gastroenterol Perú* 2001; 21:107-14.
10. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of low grade B cell gastric Lymphoma of mucosa-associated Lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:575-577.
11. Tursi A, Cammarota G, Papa A, et al. Long term follow up of disappearance of gastric mucosa-associated lymphoid tissue after anti-*helicobacter pylori* therapy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (10):1849-1852.
12. Zolezzi A. Tratamiento de ulceras pépticas. *Rev gastroenterol Perú* 1998; Suplemento 1:s44-s55.
13. Gisbert J, Boxeida D, Martín del Águila C, García A. Lesiones gastroduodenales y anti inflamatorios no esteroideos. ¿Qué papel desempeña el *Helicobacter pylori* en esta relación?. *Rev Esp Enf Digest* 1998; 90 (9):655-664.
14. León R, Beredson R, Recavarren S, Gilman R. Geographic factors probably modulating alternative pathways in *Helicobacter pylori* associated gastroduodenal pathology: A hypothesis. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1013-1016.
15. De Idiaquez D, Busalleu A, Rodrigo I, et al. Erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* utilizando Tetraciclina, Furazolidona y Bismuto en pacientes dispépticos con y sin úlcera péptica. *Rev gastroenterol Perú* 1999; 19(3):179-194.
16. Paucar H, Arrunategui L, Cabello J, et al. Tratamiento de la úlcera péptica duodenal mediante erradicación del *Helicobacter pylori*: Estudio controlado randomizado. *Rev gastroenterol Perú* 1997; 17:203-213.
17. Cullen DJ, Collins BJ, Christiansen KJ, et al. When is *Helicobacter pylori* infection acquired?. *Gut* 1993; 1681-82.
18. Borody T, Andrews P, Mancuso N, et al. *Helicobacter pylori* reinfection rate in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(4): 529-32.
19. Van der Hurst R, Rauws E, Koyw B, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is virtually absent after successful eradication. *J Infect Disease* 1997; 176(1): 196-200.
20. Silva E. Endoscopias digestivas altas y biopsias gástricas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia y Clínica Médica Cayetano Heredia . Tesis para optar al grado de Médico cirujano. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1997. 58 pp.
21. Ramírez A, Watanabe J, Recavarren S, Cok J, Cevallos E, Hurtado O. Correlación entre el diagnóstico endoscópico e histológico en la gastritis crónica antral. *Rev gastroenterol Perú* 1986; 6:171-177.

22. Miranda R. Revisión histopatológica de las biopsias gástricas endoscópicas no neoplásicas: Periodo 1986-1987 en el hospital de apoyo No. 2 Cayetano Heredia .Tesis para optar al grado de especialista en patología y laboratorio clínico. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1988. 60 pp.
23. Valle J. Endoscopia digestiva alta, biopsia de mucosa gástrica y detección de *Helicobacter pylori* en el Hospital Arzobispo Loayza en el año 1996. Tesis para optar al grado de medico cirujano. Lima, Perú. Universidad Peruana Cayetano Heredia, 1996. 55 pp.
24. Misiewick J, Tytgat G, Goodwin C, et al. The Sydney System: A new classification of gastritis. Working Party report of the 4th world congresss of gastroenterology, Sydney 1990: 1-10.
25. Rotimi O, Cairns A, Gray S, Moayyedi P, Dixon MF. Histological identification of *Helicobacter pylori*: Comparison of staining methods. J Clin Pathol 2000; 53(10):756-9.
26. Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes A, et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastric in antrum and body. Gastroenterology 1992; 102:1575-1582.
27. Asaka M, Ohtaki T, Kato M. Causal role of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer relapse. J Gastroenterol 1994; 29 suppl 7:134-7.
28. Graham D. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. Gastroenterology 1989; 96:615-25.
29. Fenerty M. *Helicobacter pylori*. Arch Intern Med 1994; 154:721-7.
30. Marshall B. *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 1994; 89: s93-s105.
31. NIH Consensus. Development panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. JAMA 1994; 272:65:69.
32. Fox J, Correa M, Taylor N, Thompson N, Fontham E, et al. High prevalence and persistence of cytotoxin positive *Helicobacter pylori* strains in a populations with high prevalence of atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1992; 87:1554-1560.
33. Paucar H, Arrunategui I, Cabello J, et al. Tratamiento de la úlcera péptica duodenal mediante erradicación del *Helicobacter pylori*: Estudio controlado randomizado. Rev gastroenterol Perú 1997; 17:203-213.
34. Fallone C, Barkum AN, Friedman G, et al. Is *Helicobacter pylori* eradication associated with gastroesophageal reflux disease?. Am J Gastroenterol 2000; 95(4): 914-20.
35. Koike T, Ohara S, Sekine H, et al. Helicobacter infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. Am J Gastroenterol 1994; (12):3468-72.
36. León R, Beredson R, Bibar M. Reevaluación clínica, experimental y filosófica de la dispepsia. Diagnóstico 2000; 39:266-269.
37. Jackson J, O'Malley P, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: A metaanalysis. Am J Gastroenterol 2000; 108(1):65-72.
38. Wicklund Y, Butler P. Psychosocial factors and their role in symptomatic gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia. Scand J Gastroenterology Suppl 1996; 220:96-100.
39. Talley N, Piper D, et al. Major life events stress and dyspepsia of unknown cause. Gut 1986; 27:127-134.
40. Recavarren S, Gilman R, León R, et al. Chronic atrophic gastritis: Early diagnosis in a population where *Helicobacter pylori* infection is frequent. Clin Infect Dis 1997; 25:1006-1012.
41. Burstein M, Monge E, León R, Lozano R, Beredson R, et al. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence rates in developing country with high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. J Clin Gastroenterol 1991; 13:154-156.
42. Lars-erck H, Olof N, Ann H, Reinhold B, Staffan J. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 1996; 335:242-9.
43. Klein P, Gastrointestinal physiology working group, Graham DY, Gaillour AR, O'Brian S. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Lancet 1991; 337:1503-1506.
44. Falco G, Martínez A, Sánchez J, et al. Regresión del linfoma gástrico B MALT tras tratamiento erradicador para *Helicobacter pylori*. Rev Esp Enferm Dig 1999; 91(8):541-544.
45. Friedman L, Peterson W. Peptic ulcer and related disorders. En: Braunwald E, Fauci A, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. Mac Graw Hill Companies Inc. United States, 1998: 1610-1613.
46. Abu N, Rowesly E, Steitiehm M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gall stones before and after Cholecystectomy: A longitudinal study. Gut 1995; 36:675-678.
47. Atherton J, Cockayne A, Balsisti M, et al. Detection of the intragastric sites at which *Helicobacter pylori* evades treatment with amoxycilin and cimetidine. Gut 1995; 36:670-674.
48. Mitchell H, Pinjin H, Chi Y, et al. Low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China). Gastroenterology 1998; 114:256-61.
49. Scrim O, Leung F, et al. Pathogenesis of duodenal ulcer. Gastroenterology 1990; 98: 1388-1389.
50. Bernersen B, Johnsen R, Straume B. Non ulcer dyspepsia and peptic ulcer: The Distribution in a population and their relation to risk factors. Gut 1996; 38(6):822-5.

Recibido: 15/10/04
Aceptado para publicación: 18/04/05