

El aporte peruano a la investigación sobre *Helicobacter pylori*.

Peruvian contribution to the investigation of *Helicobacter pylori*.

LEON B. Raúl¹, RECAVARREN A. Sixto¹ y RAMIREZ R. Alberto¹.

¹Grupo de Investigación en Fisiología Gastrointestinal de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y de la Universidad Johns Hopkins.

En 1983, durante la creación de un nuevo método para medir la secreción gástrica sin intubación, sorprendió la dificultad para encontrar pacientes peruanos dispépticos con hiperclorhidria. Al encontrar niveles altos dentro de lo que se considera acidez gástrica normal era difícil. La gran mayoría de pacientes tenía hipoclorhidria o, a lo más, niveles normales bajos de acidez. El nuevo método fue presentado en un reunión científica en 1985(1),y publicado formalmente en 1987 (2), pero ya desde 1983 quedó la sospecha de una alta prevalencia de gastritis crónica atrófica en pacientes dispépticos peruanos como causa de la tendencia a hipoclorhidria.

También en 1983, Warren y Marshall (3) publicaron la presencia de una bacteria espirada en el estómago de pacientes con gastritis. Esta bacteria ha sido llamada sucesivamente Organismo Similar al Campylobacter (Campylobacter -like organism, o CLO), Campylobacter pyloridis (el calificativo de “pyloridis” constituye un error en el empleo del latín), Campylobacter pylori y, más recientemente, Helicobacter pylori (HP) (4). A principios de 1984, Gilman, Spira y Black, profesores del Dpto. de Salud Internacional, Escuela de Higiene y Salud Pás recientemente, Helicobacter pylori (HP) (4). A principios de 1984, Gilman, Spira y Black, profesores del Dpto. de Salud Internacional, Escuela de Higiene y Salud Pública de la Universidad de Johns Hopkins, Baltimore, U.S.A., que colaboraban con nuestra Universidad en la realización de un amplio proyecto sobre enfermedades entéricas, trajeron la noticia de la bacteria recién descubierta (5). Estimulado por esta noticia, uno de los autores del presente artículo (LB,R) promovió la formación de un grupo multidisciplinario para investigar el papel de la bacteria en la génesis de la patología gastroduodenal en nuestro medio, invitando a los otros dos autores (RA,S y RR,A), a los profesores Gilman y Spira, y a muchos investigadores más cuyos nombres aparecen con sus importantes contribuciones en la sección de referencias bibliográfica. El grupo, que fue llamado Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and The Johns Hopkins Universities, ha Hecho, como veremos luego, significativos aportes para una mejor comprensión del papel del HP y de la patología gastroduodenal en general.

Nuestras observaciones iniciales fueron llevadas a cabo en el Hospital Central de Aeronáutica, continuando luego en el Instituto de Medicina Tropical “Alexander von Humboldt” de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Hospital Cayetano Heredia), el Centro de Endoscopia Digestiva del Hospital Arzobispo Loayza, el Centro de Detección

Precoz del Cáncer Gástrico del Hospital Daniel A. Carrión del Callao, y otros asistenciales del país.

ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS

Lo primero que hicimos fue identificar la bacteria. La encontramos fácilmente frotando la mucosa gástrica con un cepillo para citología, haciendo extendidos del material obtenido, y coloreando éste con reactivo de Gram (6). La bacteria, como se ha descrito, es espiritada, Gram-negativa y rodeada por un halo claro refringente. Al poco tiempo, la estábamos cultivando en medio de Butzler o Skirrow, y verificando sus características de microaerofilia y bioquímica (6).

Al observar que la bacteria, cuando está presente en el estómago, coloniza no sólo la mucosa del antropilórico sino también la del cuerpo y región cardial, propusimos que un nombre más apropiado que *Campylobacter pylori* para ella sería el de *Campylobacter gasteri* (7,8), pero esta propuesta no fue tomada en cuenta.

DIAGNOSTICO

Los métodos diagnósticos que hemos empleado para poner en evidencia la infección por HP pueden ser clasificados en invasivos y no invasivos.

Entre los métodos invasivos, o realizados durante endoscopia, está el del cepillado que ya hemos mencionado. Fue pionera nuestra publicación sobre este método, así como la catalogación del mismo como uno de los más sencillos y a la vez precisos, permitiendo un diagnóstico corrector en alrededor del 85% de los casos (6,9). Otro método invasivo es el de la urcas, consistente en colocar una pieza de biopsia gástrica en agar-úrea conteniendo un indicador de PH (rojo fenol); la ureasa producida por el HP descompone a la úrea del medio, dando lugar a CO₂ y amoníaco; éste último eleva el Ph induciendo la aparición de un color rosado, o rojo violeta (6,9). El método, en nuestras manos, permite un diagnóstico correcto en el 94% de los casos (6,9). Otro método invasivo es el histológico. Biopsias de las diferentes zonas del estómago son fijadas con formol neutro, incluidas en parafinas y secciones de ellas coloreadas con H&E, PAS, y plata con el método de Warthin-Starry (6,9). La simple coloración con H&E, como lo demostramos desde el inicio, permite diagnosticar la infección en el 94% de los casos (6,9). La coloración con PAS, como veremos luego, es útil para demostrar mejor la lesión del epitelio mucinoso superficial (6,9). Y la coloración de plata es el mejor método para diagnosticar la infección por HP, permitiendo hacerlo correctamente en casi la totalidad de los casos (6,9). Con esta técnica la bacteria aparece coloreada de negro, destacando nítidamente sobre el fondo amarillo de la preparación. Otro grupo peruano (10) ha obtenido buenos resultados empleando la colaboración de las láminas histológicas con la técnica de Wasson (10). Finalmente, un método también invasivo es el cultivo de la biopsia gástrico en medio de Butzler o Skirrow, para desarrollar HP (6,9). Este método es, por su puesto, altamente específico pero los cultivos resultan positivos en sólo 79% de los casos de infección.

Siempre que se emplean los métodos invasivos, el endoscopio debe ser esterilizado previamente para evitar contaminación de las muestras a obtener. Nos ha dado muy buen resultado la instalación a través del canal de biopsia del endoscopio, de una mezcla de 97 ml de alcohol etílico al 70% y 3 ml de ácido clorhídrico 1.0 N (6,9).

En la práctica, se puede diagnosticar eficientemente la infección por HP realizando la prueba de la ureasa y el examen histológico de 2 biopsias del cuerpo y 2 del antro del estómago. El cepillado de la mucosa gástrica y examen microscópico de la muestra obtenida, luego de su extensión y coloración con Gram, es recomendable en casos en que no pueda realizarse el método de la ureasa. Los dos métodos no invasivos más importantes son: la investigación de anticuerpos séricos contra HP, y la prueba de la urea marcada con ^{13}C .

Los anticuerpos séricos cuya tasa hemos investigado son de tipo IgG (9, 11-16). La presencia de anticuerpos séricos puede deberse tanto a infección actual como a infección pasadas. Este método, por lo tanto, no es útil para hacer diagnóstico de infección actual. Es útil para determinar en forma muy aproximada prevalencia de infección en poblaciones (9, 11-16).

La prueba de la urea marcada con ^{13}C consiste en dar este sustrato por vía oral y medir en el aire espirado el $^{13}\text{CO}_2$ que resulta de la hidrólisis de la urea por la ureasa del HP en el estómago. Como el ^{13}C es un isótopo no radioactivo, la prueba puede ser llevada a cabo sin ningún riesgo en niños y hasta mujeres embarazadas (17-19). En la actualidad, la prueba de la urea marcada con ^{13}C es probablemente la mejor para poner en evidencia infección actual por HP. El único inconveniente que tiene radica en su alto costo de realización.

Por sus características, los métodos no invasivos son útiles para estudios de investigación, especialmente en poblaciones (11-19), mas no para diagnóstico clínico.

EPIDEMIOLOGIA, PROBABLES MODOS DE CONTAGIO, RELACIONES GENERALES CON LA PATOLOGIA GASTRODUODENAL.

Con el empleo de métodos diagnósticos invasivos la frecuencia de la infección por HP es similar en pacientes dispépticos de las diferentes regiones del país y con diferentes niveles socioeconómicos (13-16). Sólo en pacientes mujeres con nivel socioeconómico alto la infección es significativamente menos frecuente (15,16). Con la colaboración de la Universidad de Hyogo, Japón, nuestro grupo ha encontrado que la prevalencia de infección por HP en japoneses residentes en el Perú (inmigrantes) y aniséis no es significativamente diferente que la que se encuentra en el resto de la población peruana, siendo ambas significativamente diferentes a la hallada en el Japón (Observación no publicada). Esto parecería demostrar que las diferencias entre prevalencia observadas en diferentes países no tienen base genética.

Empleando la investigación de anticuerpos contra HP para determinar la prevalencia de la infección en la población peruana, se encuentra que ésta es ya de alrededor del 60% en niños de 10 años de edad (20).

Con la prueba de la úrea marcada con ^{13}C , hemos encontrado en grupo de población con nivel socioeconómico bajo una prevalencia de infección del 50% en niños de un año de edad, mientras que en grupos de población con nivel socioeconómico alto la infección se adquiere más tardíamente (17-20). La frecuencia de la infección continúa aumentando en ambos grupos, de modo que, cuando se alcanza la adultez, por lo menos el 75% de individuos en ambos grupos están infectados con HP (20). La infección persiste de por vida en la mayor parte de individuos y tiende a recurrir o recrudecer después de tratamiento antimicrobiano. Nuestros resultados contrastan fuertemente con los obtenidos en poblaciones de países desarrollados. En estas poblaciones, se observan anticuerpos séricos contra HP en sólo el 5% de individuos con edades menores que 15 años, aumentando la frecuencia gradualmente hasta el 50 a 75% sobre la edad de 50 años (20). En las mismas poblaciones, la frecuencia de la infección por HP detectada con la prueba de la úrea marcada con ^{13}C es de aproximadamente el 20% a edades por debajo de los 40 años, aumentando con la edad hasta alcanzar el 70% a los 80 años (20).

El modo de contagio de la infección es aún conocido, aunque se sospecha que es del tipo fecal-oral. En un trabajo cuyos resultados no han sido aún confirmados se ha sugerido que formas cocoides del HP podrían ser infectantes (21). Nosotros al observarlas en cultivos de HP pensábamos que eran formas degeneradas de las bacterias, cuando en realidad podrían ser más bien formas de resistencia e infectantes. Las formas cocoides habrían sido halladas en saliva y heces de individuos infectados y aun en agua potable (21). Esta posibilidad debería ser verificada. En el estudio que llevamos a de los resultados obtenidos parecerían sugerir que uno de los modos de contagio de la infección es el consumo de agua del sistema municipal, siendo las posibilidades menores cuando se ingiere agua de filtración (18, 19).

En pacientes con gastritis crónica superficial se ha encontrado HP con una frecuencia del 92% y en pacientes con gastritis crónica atrófica con una del 98% (9, 16, 20, 22, 23). La infección es más frecuente en casos de gastritis crónica activa (es decir, cuando la infiltración de la túnica propia de la mucosa es a base no sólo de células redondas sino también de polinucleares) que en casos de gastritis exclusivamente crónica (9, 12, 16, 20, 22, 23). Estas prevalencias de infección en el Perú están entre las más altas si se les compara con las comunicadas en otros países (9, 20).

En pacientes con enfermedad ulcerosa péptica duodenal, la infección está presente con una frecuencia del 57 al 100%, y en pacientes con úlcera gástrica con una frecuencia del 52 al 96% (9, 12, 22, 23).

PATOLOGIA ASOCIADA CON EL HP

Lesión gástrica inicial

En más de 4,000 pacientes dispépticos hemos observado que, cuando el HP coloniza la mucosa gástrica, causa una lesión destructiva multifocal del epitelio mucinoso de superficie (5, 6,20) (Fig.1). Esta acción ha sido atribuida a una proteasa (mucinasa) producida por la bacteria y que hidroliza la mucina gástrica (20). La consecuencia es la desaparición en todo o en parte de la porción apical mucinosa del epitelio gástrico de cubierta, con distorsión del núcleo y citoplasma basal (20). El epitelio mucinoso de superficie es uno del componente

más importante de la barrera protectora de la mucosa gástrica. Por esto, la lesión causada en él por el HP probablemente favorece la acción de otros agentes agresivos luminare que magnificarían tanto el daño del epitelio mucinoso mismo el del resto de la mucosa (20). Entre los principales agentes agresivos estarían el ácido clorhídrico y la pepsina de la secreción gástrica, sales biliares, condimentos, exceso de sal en las comidas, etc (20).

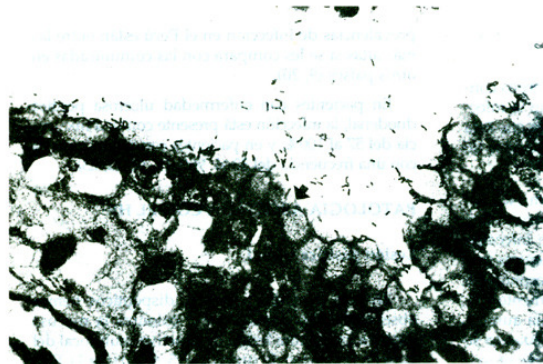


Fig. 1. A la derecha de la flecha se observa epitelio gástrico mucinoso de cubierta, con vacuolas preservadas; a la izquierda hay destrucción total o parcial de las vacuolas mucinosas. Helicobacter pylori coloniza ambas áreas. (Coloración de plata de Warthin-Starry, x 1000).

Paralelamente a la lesión del epitelio mucinoso de superficie, la infección por HP induce, en la lámina propia, edema e infiltración por leucocitos polimorfos nucleares y células redondas, cambios que han sido denominados gastritis crónica activa (20).

Patología gástrica progresiva que predispone a cáncer gástrico.

La gastritis crónica activa que hemos descrito es, al inicio, superficial, no atrófica, comprometiendo solamente los estratos histológicos superficiales de la mucosa (20). Muy probablemente, esta forma de gastritis más tarde a la atrófica por extensión del proceso inflamatorio a los estratos profundos de la mucosa, afectando las glándulas propias antrales o corporales. La alteración de que nuestro servicio disponga de un manual de normas y procedimientos diagnósticos, utilice un subsiguiente pérdida de las glándulas propias constituyen el substrato de la gastritis atrófica (20) (Fig.2).

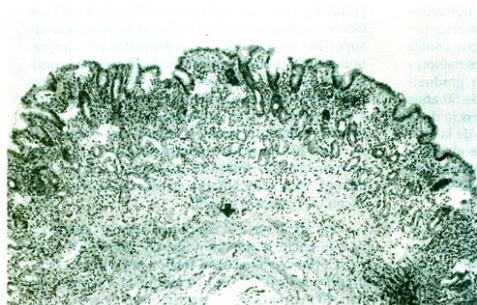


Fig. 2. Atrfia gástrica difusa y severa de las glándulas propias del antro. El límite de la muscularis mucosae está marcado por una flecha. (Coloración H.E., x 40).

La prevalencia de la colonización por HP es alta en la gastritis, sea superficial o atrófica. En el Perú, la prevalencia en estas formas de gastritis está entre las más altas del mundo. Como ya lo dijimos antes, en nuestras series de casos de gastritis superficial y atrófica, el HP ha sido hallado en el 92% y el 98% de los casos, respectivamente (9,12,15,20,23).

Hemos investigado la prevalencia de gastritis crónica atrófica en pacientes peruanos dispépticos de nivel socioeconómico bajo y alto (15,16,20). La gastritis crónica aparecen más frecuentemente y a una edad más temprana en el grupo de nivel socioeconómico bajo, que, como ya dijimos, tiene una prevalencia más alta de infección crónica por HP desde edades tempranas (20). Recientemente, en una nueva serie de pacientes dispépticos de nivel socioeconómico bajo, hemos hallado gastritis crónica atrófica de grado moderado a severo en el 34.3% de los pacientes, y el 98% de ellos estaban infectados con HP (20,24). Aunque la evidencia epidemiológica y clínica es sólo circunstancial, parece indicar una fuerte asociación entre infección por HP y gastritis atrófica.

De todos modos, es muy probable que, además de la infección por HP, otros factores contribuyan a la génesis de la gastritis crónica atrófica. Deficientes en vitaminas antioxidantes (betacaroteno, ácido ascórbico, tocoferol) serían uno de estos factores.

La gastritis crónica atrófica es reconocida como una importante condición premaligna. Cuando se vuelven severas y extensas, se produce hipoclorhidria (20,24). Hipoclorhidria, o un pH del jugo gástrico mayor o igual a 4.5 favorece la aparición de sobre población bacteriana gástrica (20,24). Como consecuencia, aumentan los niveles de nitritos en el lumen gástrico (20,24). Los nitritos provienen de la saliva o de reducción de nitratos por las bacterias presentes en el estómago (20,24). Hemos hallado niveles de pH y de contenido de nitritos en el jugo gástrico significativamente más altos en pacientes con gastritis crónica atrófica extensa de grado moderado a severo que en pacientes con sólo gastritis crónica superficial (20,24). Los nitritos en el estómago se combinan con aminos y amidas, presentes en alimentos y ciertas drogas, para dar lugar a N-nitrosocompuestos (N-nitrosaminas y N-nitrosamidas, respectivamente), que ejercen efecto mutagénico (20,24). Estas sustancias pueden inducir la aparición de metaplasia intestinal (de tipos completo o incompleto) y displasia de la mucosa gástrica, dos lesiones ampliamente reconocidas como premalignas (20,24).

Sin embargo, nos parece improbable que N-nitroso-compuestos sean los únicos factores determinantes de metaplasia intestinal y displasia de la mucosa gástrica (20). Hay varias razones para pensar que la infección por HP podría jugar un papel más directo en la génesis de las lesiones gástricas premalignas. Casi constantemente, se encuentra HP colonizando el estómago de pacientes con metaplasia intestinal en las zonas de la mucosa no comprometidas por esta lesión, y también el estómago de pacientes con displasia gástrica en el epitelio mucinoso distante de las áreas displásicas o en células mucinosas que recubren glándulas displásicas (20).

La metaplasia intestinal de la mucosa gástrica podría construir una respuesta “defensiva”, “adaptativa”, de la mucosa contra el daño causado por el HP (20). De otro lado, hemos obtenido regresión de displasia mediante tratamiento con bismuto (20). De otro lado, hemos obtenido regresión de displasia mediante tratamiento con bismuto (20, 25); concurrentemente con la regresión de la displasia, se observó desaparición de la colonización por HP, la lesión destructiva del epitelio de superficie y la infiltración por polinucleares de la túnica propia, así como disminución de la infiltración por linfocitos y células plasmáticas (20,25).

Finalmente, en pacientes con cáncer gástrico hemos observado, con gran frecuencia, colonización por HP de zonas de la mucosa del estómago no comprometidas por el cáncer (26).

Por todo esto, creemos que la infección por HP juega un papel en la génesis de una patología gástrica progresiva que predispone al cáncer gástrico de tipo intestinal (20), y que futuros programas diseñados para control del cáncer gástrico serían incompletos si no incluyen una evaluación de los efectos de la infección por HP sobre la mucosa gástrica y de posibles métodos para erradicar la infección o reducir sus efectos (20).

Patología duodenal. (Duodenitis y úlcera péptica duodenal)

La metaplasia gástrica de la mucosa duodenal, o reemplazo del epitelio de cubierta del duodeno por epitelio columnar mucinoso de tipo gástrico (Fig.3), es aparentemente inducida por hiperclorhidria (27,28). El HP coloniza, entonces, áreas con metaplasia, causando duodenitis activa (Fig.4) y favoreciendo la aparición de úlcera duodenal (27,28).

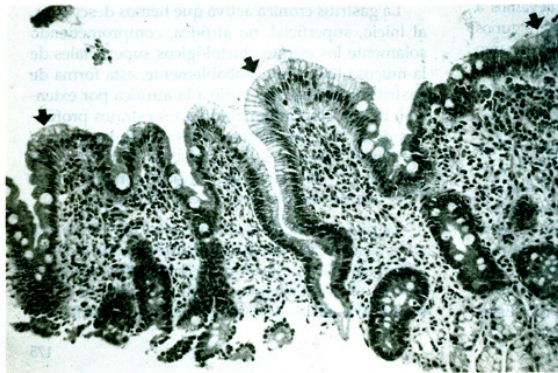


Fig. 3. Se observa metaplasia gástrica (epitelio mucinoso) multifocal (flechado) reemplazando al epitelio de cubierta duodenal. (Coloración H.E., x 125).

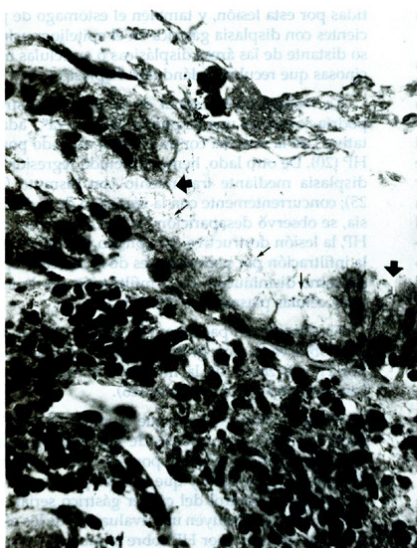


Fig. 4. Entre Flechas gruesas, foco de metaplasia gástrica duodenal parcialmente destruido y colonizado por Helicobacter pylori (flechas pequeñas). (Coloración H.E., x 800).

La metaplasia gástrica es visualizada mejor contención por PAS, aunque también puede ser visualizada con tinción por H y E y plata de Warthin-Starry (27,28). Cuando está presente, la metaplasia es claramente multifocal en la mayoría de los casos (27,28) (Fig.5).

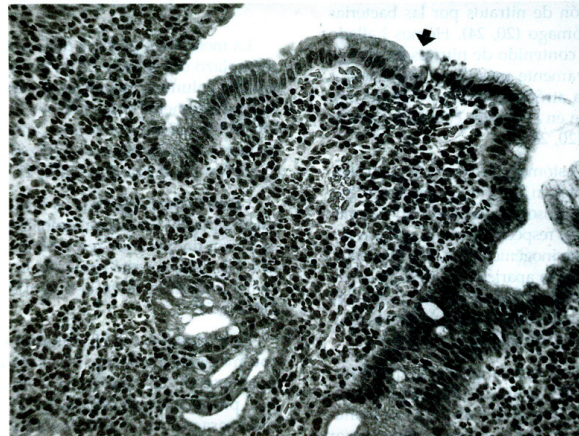


Fig. 5. Duodenitis activa severa tapizada por epitelio duodenal a la izquierda de la flecha, y por epitelio metaplásico mucinoso (gástrico) a la derecha. (Coloración H.E., x 250).

En el duodeno, el HP coloniza únicamente áreas con metaplasia gástrica, dañando la porción apical mucinosa de las células en forma similar al daño que produce en el estómago (27,28). Esta lesión mucinosa probablemente favorece la acción de otros agentes agresivos como son el ácido clorhídrico y la pepsina de la secreción gástrica (27,28).

La colonización por HP y el daño de las células mucinosas son mejor visualizadas con tinciones de plata y PAS, respectivamente, aunque la colonización por HP puede ser también visualizadas con tinción por H y E, y el daño de las células mucinosas, con las tinciones por H y E y plata (27, 28).

La observación de casos de úlcera duodenal sin metaplasia gástrica podría deberse a: a) acción de factores ulcerogénicos sobre una mucosa duodenal previamente normal; o b) presencia previa de metaplasia gástrica localizada que fue enteramente destruida por el proceso ulcerativo (27,28).

Mecanismo de balance entre patología gástrica progresiva que predispone a cáncer gástrico y enfermedad ulcerosa péptica.

Comprando las prevalencias de la úlcera péptica duodenal y gástrica y del cáncer gástrico observadas en una serie de pacientes dispépticos peruanos de nivel socioeconómicos bajo con las observadas en series de pacientes dispépticos de países desarrollados, hemos encontrado que la prevalencia de la úlcera duodenal es significativamente menor, la de la úlcera gástrica menor pero no en forma significativa y la del cáncer gástrico significativamente mayor en la serie de pacientes peruanos (29, 30). Esta diferencia fue atribuida a la alta prevalencia de gastritis crónica atrófica activa asociada con HP e hipoclorhidria en pacientes dispépticos peruanos (29, 30). La hipoclorhidria disminuiría la

probabilidad de úlcera duodenal, mientras que la gastritis crónica atrófica es una condición premaligna que predispone al cáncer gástrico de tipo intestinal (20,29,30). La aparición de la úlcera péptica gástrica, por depender menos del nivel de secreción gástrica y mas bien ser favorecida por la presencia de gastritis crónica, no resultaría tan afectada en su prevalencia como la úlcera duodenal (29,30).

En pacientes peruanos dispépticos de nivel socioeconómico alto hemos encontrado, como ya lo dijimos antes, que la gastritis crónica atrófica aparece más tardíamente y con menor frecuencia que y con menor frecuencia que en pacientes de nivel socioeconómico bajo (20) Concomitantemente, la prevalencia de la úlcera duodenal es significativamente mayor en pacientes socioeconómico alto que en pacientes de nivel socioeconómico bajo, sin alcanzar la reportada en pacientes de países desarrollados; y la prevalencia de la úlcera gástrica es significativamente mayor en pacientes de nivel socioeconómico alto que en pacientes de nivel socioeconómico bajo, no siendo significativamente diferente de la prevalencia en pacientes de países desarrollados (31). La prevalencia del cáncer gástrico es algo menor, pero no en forma significativamente, en los pacientes de nivel socioeconómico alto que en los pacientes de nivel socioeconómico bajo (31).

Por toda la evidencia que hemos acumulado, pensamos que: 1) El HP desempeña un papel importante en la génesis tanto de la gastritis crónica activa y sus consecuencias como de la enfermedad ulcerosa péptica; 2) El desarrollo de gastritis crónica atrófica predispone más la lesiones premalignas y cáncer gástricos y menos a úlcera péptica duodenal; y 3) En países desarrollados la patología resultante se inclina mas hacia el lado de la enfermedad ulcerosa péptica, especialmente duodenal mientras que en países en desarrollo, como el Perú, lo hace hacia el lado de la gastritis crónica atrófica, las lesiones premalignas y el cáncer (29,32).

RELACION CON SINTOMATOLOGIA

En estudios experimentales iniciales para probar la patogenesidad del HP, investigadores con estómago sano ingirieron la bacteria, la cual originó en ellos una clara sintomatología dispéptica (33). Esta aparente relación entre colonización aguda del estómago por HP y aparición de sintomatología no ha podido ser demostrada convicentemente en forma similar en la infección crónica.

Suministrando nitrofuranos a pacientes dispépticos con gastritis crónica activa asociada con HP, encontramos que, a la vez que desaparecía la bacteria, regresionaba la destrucción del epitelio mucinoso de superficie del estómago, desaparecían los polinucleares que infiltraban la túnica propia de la mucosa y el epitelio (es decir, la gastritis activa), y disminuía también la infiltración por células redondas. Pero, la sintomatología dispéptica aparentemente no mejoraba (34,35).

En la actualidad, estamos llevando a cabo un estudio doble-ciego controlado con placebo para probar la eficacia de diferentes combinaciones de subsalicilato de bismuto (PeptoBismol) con antimicrobianos. A los pacientes, todos ellos voluntarios, se les aplica el Inventario de la Depresión de Beck para investigar factores, un inventario especial que hemos creado para determinar la presencia y la magnitud de síntomas dispépticos, y una Tarjeta para Evaluar la Evolución de Síntomas Blanco diseñada por Jerome Frank de la

Universidad de Johns Hopkins. Además, se les hace fibropanendoscopías y biopsias de la mucosa gástrica seriadas para precisar la evolución de los cambios histológicos. El trabajo no está aún terminado pero, en una evaluación preliminar de resultados nos parece ver que la evolución de los síntomas dispépticos no guarda correlación con los cambios histológicos, encontrándose más bien cierta correlación entre la evaluación de los síntomas y las variaciones en los niveles de depresión. Es interesante que inclusive en pacientes que reciben sólo placebo los niveles de depresión disminuyen en forma significativa y paralelamente disminuyen también la intensidad de los síntomas. Vamos a tener resultados definitivos recién dentro de unos meses. De todos modos, no nos sorprende la falta de correlación entre intensidad de gastritis e intensidad de síntomas. Después de todo, hasta el momento, nunca se ha podido demostrar que la gastritis produzca sintomatología.

TRATAMIENTO

Como expusimos en la sección anterior hemos probado, y seguimos probando, diferentes formas de tratamiento contra la infección por HP. Uno de los medicamentos más efectivos es el bismuto en sus diversos compuestos, especialmente el subnitrato y el subsalicilato de bismuto. Los nitrofuranos, sobre todo la furazolidona, han sido en nuestras manos también muy efectivos (34,35).

Resultados mejores que la monoterapia, o sea, la terapia con un solo medicamento, dan las combinaciones de un preparado de bismuto con uno o más antimicrobianos. Hemos ensayado, por ejemplo, la combinación de bismuto y una tetraciclina (oxitetraciclina) (36,37). En la literatura mundial, se aconseja emplear el así llamado tratamiento triple, consistente en la asociación de metronidazol y amoxicilina (o una tetraciclina) a un preparado de bismuto. Las pruebas terapéuticas que estamos llevando a cabo incluyen el tratamiento triple.

Hasta el momento, todos nuestros esfuerzos para hallar una forma eficiente de tratamiento no han dado resultados plenamente satisfactorios. Si bien durante la terapia hay “aclaramiento”, o eliminación temporal de la infección, aparejada a una marcada mejoría o desaparición de las lesiones histológicas, al cabo de un lapso de suspensión de la terapia, la infección recrudece o recurre en la gran mayoría de pacientes. No sabemos con exactitud si la infección quede en estado latente, con formas resistentes del HP en la mucosa gástrica, o si los pacientes se reinfectan por vivir en un ambiente contaminado. En nuestro medio pues, la infección no puede ser “erradicada” fácilmente. Investigadores en otros países en desarrollo han tenido experiencias similares.

Sin embargo, hemos obtenido algunos éxitos que vale la pena mencionar. Ya hemos comentado sobre la aparente regresión de la displasia gástrica con el suministro de subnitrato de bismuto (20,25). Más recientemente, tratando pacientes portadores de gastritis crónica atrófica activa y metaplasia intestinal de la mucosa gástrica asociadas con HP y acompañadas de hipoclorhidria, con una combinación de subnitrato de bismuto y dosis baja de oxitetraciclina observamos que el pH de la secreción gástrica descendía hasta niveles normales, o lo que es lo mismo, la hipoclorhidria mejoraba significativamente (36,37). Esto es muy favorable porque, como ya lo dijimos, la hipoclorhidria favorece la aparición

de N-nitrosocompuestos en el estómago con su potencialidad mutagénica–carcinogénica sobre la mucosa de ese órgano (20,24).

Una de nuestras aspiraciones en la actualidad consistente en que si la infección por HP no puede ser “erradicada”, lleguemos a conseguir por los menos que el microorganismo presente en la mucosa gástrica no ejerza sobre ésta su acción patógena. Quizás con un poco de imaginación y más de perseverancia podamos lograrla.

BIBLIOGRAFIA

1. Stephensen CB, León Barúa R, Sack RB, Sack Da. Evaluation of a non-invasive breath hydrogen test (BHT) for gastric acid secretion. *Gastroenterology* 1985;88: 1599.
2. Stephensen CB, León Barúa R, Sack RB, Sack Da. Comparison of noninvasive breath hydrogen test for gastric acid secretion to standard intubation test in adults. *Dig Dis Sci* 1987;32:973-7.
3. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacillus on gastric epithelium in active chronic gastritis (Letter). *Lancet* 1983;1:1273.
4. *Lancet*. *Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1989, ii:1019-20.
5. León Barúa R. El *Campylobacter* pilórico y la patología esófago-gastro-duodenal. Editorial. *Acta Gastroent Lat Amer* 1985;15:129-31.
6. Gilman RH, León –Barúa R, Cok J, Ramírez-Ramos A, Recavarren- Arce S, Spira WM, Stephensen CB, Barreda C, Quevedo N, Rodríguez C. Rapad Identification of pyloric campylobacter in Peruvians with gastritis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 1089-94.
7. León-Barúa R, Spira WM, Ramírez-Ramos A, Gilman RH, Recavarren S, Watanabe J, Cok J. *Campylobacter pyloridis*: a complete misnome. *Gastroenterology* 1987; 92:1501.
8. León-Barúa R, Recavarren S, Spira WM, Ramírez-Ramos A., Gilman RH, Watanabe J, Cok J. Topology of *Campylobacter Pylori* gastric infection and histopathologic lesions. *Amer J Gastroenterol* 1987, 82:938.
9. Ramírez-Ramos A. *Campylobacter pylori* y patología gastroduodenal. Universidad Peruana Cayetano Heredia Lima. 1988.
10. Solari M, Garay A, Candela R. Saetone L, Liviac V, Rebaza S. *Campylobacter pylori*. Waisson: coloración de alternativa para su identificación en tejidos. *Diagnóstico* 1989; 23 (4-6): 37-40.
11. Ramírez-Ramos A, León-Barúa R, Gilman R, Recavarren S, Spira W, Watanabe J, Garrido-Kinge G, Rodríguez C, Bonilla JJ, Guevara C. *Campylobacter pylori* y patología gastroduodenal. *GEN* 1987;41:116.
12. Ramírez-Ramos A, Gilman RH, Spira WM, Recavarren S, Watanabe J, León-Barúa R, Rodríguez C, Guevara C, Gago García R, Garrido-Klinge G, Vargas G, Astete M, Valdivia Infection rates in coastal, high altitudes and jungla communities. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal diseases Vol.2. *Proceedings of the 2nd Tokio Internacional Symposium on Campylobacter pylori*. Tokyo, Japan, March 25, 1989.p. 255.
13. Ramírez-Ramos A, Hurtado O, Rodríguez C, Garrido-Klinge G, León-Barúa R, Recarren S, Gilman RH, Spira WM Watanabe J, Cok J, Zevallos E. *Campylobacter pilórico* y nivel socio-económico. *Acta Gastroent Lat Amer* 1987;17:35-42.
14. Ramírez-Ramos A, Hurtado O, Rodríguez C, León-Barúa R, Garrido-Klinge G, Recavarren S, Gilman RH, Spira WM, Watanabe J, *Campylobacter Pylori* in different socio-economic groups in Perú. *Amer J Gastroenterol* 1987 82: 935.

15. Gilman RH, León-Barúa R, Ramírez-Ramos A, Recavarren S, Spira WM, Watanabe J, Rodríguez C, Bonilla JJ, Cok J, Guevara C, Gago G, Stephensen C, Ruíz E, Garrido-Klinge G, Vargas G, Astete M, Valdivia M, Berendson R. Significance of *Campylobacter pylori*. En: The 2ⁿ. Tokio International Symposium on *Campylobacter pylori*. Tokio. 1989;39.
16. The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and The Johns Hopkins Universities. *Helicobacter pylori* and gastritis in Peruvian patients: Relationship to socioeconomic level, age and sex. *Amer J Gastroenterol* 1990; 85: 819-23.
17. Klein PD, The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and The Johns Hopkins Universities, Graham Dy, Opekun AR, Sekeley S, Evans DG, Evans DJ Jr. High prevalence of *Campylobacter* infection in poor and rich Peruvian children determined by ¹³C Urea breath Test (¹³C-UBT). *Gastroenterology* 1989, 96: A260.
18. Klein PD, The Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities Graham DY, Opekun AR, Sekeley S. *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* is a waterborne disease in Peruvian children. *Gastroenterology* 1990; 98: A69.
19. Klein PD, Gastrointestinal Physiology Working Group, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, O'Brian Smith E. Water source as risk factor FOR *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337:1503-6.
20. Recavarren-Arce S, León-Barúa R, Cok J, Berendson R, Gilman RH, Ramírez-Ramos A, Rodríguez C, Spira WM. *Helicobacter pylori* and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26 (Suppl 181): 51-7.
21. Mai U, Borsch G, Opeferkuch W. Route of infection in *Campylobacter pylori* (CP) disease. *Gastroenterology* 1989; 96: A314.
22. Ramírez-Ramos, León-Barúa R, Gilman R, Spira WM, Recavarren-Arce S, Watanabe J, Stephensen C, Cok J, Quevedo N, Rodríguez N, Rodríguez-Ulloa C, Barreda C, Gómez H. Detección del *Campylobacter* pilórico en pacientes con enfermedades gastroduodenales. *Actas Gastroent Lat Amer* 1986; 16: 9-22.
23. Ramírez-Ramos A, Recavarren-Arce S, León S, León-Barúa R, Gilman R, Spira WM, Watanabe J, Garrido-Klinge G, Cok J, Cevallos E, Rodríguez C, Hurtado O, Bonilla JJ, Guevara C, Vargas G, Astete MM. *Campylobacter* pilórico, gastritis crónica, úlcera gástrica y úlcera duodenal. *Arq Gastroent Sao Paulo* 1987; 24: 10-5.
24. León-Barúa R, Rodríguez C, Berendson R, Gilman RH, Recavarren S, Cok J, Ramírez-Ramos A, Ruíz E. Relationships between pH and nitrite content of gastric juice and gastric precancerous conditions. *Gastroenterology* 1990; 98: A77.
25. León-Barúa R, Recavarren-Arce S, Ramos A, Gilman RH, Spira WM, Rodríguez C, Garrido-Klinge G, Atanassio F. Reversal of gastric mucosal dysplasia associated with *Campylobacter pylori* (CP) using oral bismuth therapy. *Gastroenterology* 1988; 94:A256.
26. Gilman RH, León-Barúa R, Ramírez-Ramos A, Recavarren S, Cok J, Spira WM, Watanabe J. *Campylobacter pyloridis* fails to colonize sites of adenocarcinoma but not adjacent non-cancerous tissue in patients with gastric cancer. *Gastroenterology* 1987; 92: 1406.
27. Recavarren-Arce S, León-Barúa R, Cok J, Rodríguez C, Berendson R, Gilman RH, Ramírez-Ramos A, Watanabe J. Low prevalence rate of gastric metaplasia of the duodenal bulb mucosa (GM) of dyspeptic patients from a developing country with low prevalence of duodenal ulcer and high prevalence of infection by H. Programs. *Digestive Disease Week. New Orleans. 1991. A-110*

28. Recavarren-Arce S, León-Barúa R, Cok J, Rodríguez C, Berendson R, Gilman RH, Ramírez-Ramos A, Watanabe J, Low prevalence rate of gastric metaplasia in the duodenal mucosa of dyspeptic patients from a developing country with low prevalence of duodenal ulcer and high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. Aceptado para publicación en *J. Clin. Gastroenterol.*
29. Burstein M, Monge E, León-Barúa R, Lozano R, Berendson R, Gilman RH, Legua H, Rodríguez C. Low peptic ulcer / gastric cancer prevalence ratio in a developing country with high prevalence of *Campylobacter pylori* (CP) infection. *Gastroenterology* 1990;98:A2.
30. Burstein M, Monge E, León-Barúa R, Lozano R, Berendson R, Gilman RH, Legua H, Rodríguez C. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence rates in a developing country with high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol* 1991, :13 154-6.
31. Zapata C, Bussalleu A, León-Barúa M, Monge E, Lozano R, Gilman RH, Berendson R. Peptic ulcer and gastric cancer prevalence rates in dyspeptic patients from high and low socioeconomic levels in a developing country which has a high prevalence of infection by *H. Pylori*. Programs, Digestive Disease Week. New Orleans. 199. A-110.
32. León-Barúa, Recavarren-Arce S. *Helicobacter pylori*, gastritis y enfermedad ulcerosa péptica. Editorial. Aceptado para publicación en *Acta Gastroent Lat Amer.*
33. Morris A, Nicholson G. *Campylobacter pylori*: human ingestion studies. En: *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease*. Rathbone BJ, Heatley RV. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1989, 185-9.
34. Gilman RH, León-Barúa R, Ramírez-Ramos A, Morgan D, Recavarren S, Spira WM, Watanabe J, Kraft W, Pearson A. Efficacy of nitrofurans in the treatment of antral gastritis associated with *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology* 1987;92:1405.
35. The Gastrointestinal physiology Working Group of Cayetano Heredia and The Johns Hopkins Universities, Morgan D, Kraft W, Bender M, Pearson A Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988;95: 1178-84.
36. León-Barúa R, Berendson R, Rodríguez C, Gilman RH, Recavarren S, Cok J. Study on the effects of oral bismuth and oxytetracycline on the gastric histology and secretory function of patients with *Campylobacter pylori*-associated advanced lesions of the gastric mucosa. *Gastroenterology* 1990;98:A19.
37. León-Barúa R, Berendson R, Rodríguez C, Gilman RH, Recavarren S, Cok J. Improvement in gastric secretion by the inclusion of tetracyclines in therapeutic schedules for *Helicobacter pylori*-associated active chronic gastritis. *Amer J Gastroenterol* 1991;86:925-7

