

ARTÍCULOS ORIGINALES

HELICOBACTER PYLORI EN BIOPSIAS
GÁSTRICAS EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO
SAN JOSÉ DE POPAYÁN CAUCA

Aspectos Diagnósticos y Patología Asociada.

Ma. del Consuelo Gómez de Astaiza *
Angel José Ceballos** y María Victoria Restrepo ***

RESUMEN:

Objetivo : Determinar la frecuencia del H. pylori en las biopsias gástricas realizadas en el Departamento de Patología del Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia.

Diseño : Es un estudio descriptivo, de serie de casos, retrospectivo.

Población y muestra : La muestra la constituyeron todas las biopsias, 499, entre los años 1987 y 1991. Se excluyeron los casos en los cuales sólo había necrosis, los pólipos, y a los que no se les encontraron los bloques de parafina para realizar la coloración de Giménez; cuando un paciente tenía más de una biopsia se tomó aleatoriamente sólo una de ellas. Para la tinción de las muestras se utilizaron las coloraciones de H&E y la de Giménez.

Mediciones: Se realizó una distribución de frecuencias en cuanto a edad y sexo de los pacientes de los cuales provenían las muestras histológicas. También se estableció la frecuencia de la patología gástrica asociada, el grado, la forma y la localización de la colonización de la mucosa gástrica por la bacteria.

Resultados : La frecuencia de H. pylori evaluada con tinción de Giménez fue de 71.7% [I.C. 95% (67.5-75.6)] y con H&E 76.4% [I.C. 95% (72.3-80)]; de éstas últimas, 47 casos (33.3%) fueron negativas en la coloración de Giménez; 118 biopsias fueron negativas en la coloración de H&E, de las cuales 6.7% fueron positivas en la coloración de Giménez. El grupo etáreo con colonización más frecuente fue entre los 50 y los 70 años. Los hombres fueron más frecuentemente colonizados: 57.3% [I.C. 95% (51.9-62.4)]. En el 79.9% se halla la bacteria en cantidad escasa, en el 15% en moderada cantidad y en el 5% en cantidad abundante. Cuando la bacteria es escasa se localiza en la parte baja de las foveolas en el 67.6% [I.C. 95% (62.4-72.4)], y en la parte alta de las foveolas y/o en el epitelio de la

* Ma. del Consuelo Gómez de Astaiza, **Angel José Ceballos, Médicos Patólogos, Universidad del Cauca y Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia. *** María Victoria Restrepo, Md. Patóloga, Universidad del Cauca.

superficie en el 32.4% [I.C. 95% (27.6-37.6)]. La colonización de la mucosa gástrica ocurrió en parches en el 89.1% y difusa en el 10.9% de los casos. Sólo 6 de los 499 casos eran normales; el 12.6% presentaban gastritis crónica superficial, se halló gastritis crónica atrófica en el 70.6% la cual estaba asociada a metaplasia intestinal en el 42.3% de los casos. La displasia se presentó en el 0.6% (3 casos); en el 15% (75 casos) de las biopsias se diagnosticó carcinoma, siendo de tipo intestinal en el 60% con un 42.2% de *H. pylori* asociado [I.C. 95% (28-57.8)]; el carcinoma difuso se presentó en el 40%, asociado a *H. pylori* en el 50% de los casos [I.C. 95% (31.7-68.3)]. La presencia del *H. pylori* en las biopsias gástricas fue mayor cuando había patología no tumoral (71.7%). La gastritis estaba asociada a todos los casos de carcinoma siendo atrófica en el 88% y con metaplasia intestinal en el 54.7% (41/75); hubo metaplasia intestinal en el 60% [I.C. 95% (44.4-73.9)] de los casos de carcinoma intestinal y en el 46.7% [I.C. 95% (28.8-65.4)] en el carcinoma de tipo difuso.

Conclusiones: Los resultados indican una frecuencia alta de infección por *H. pylori* y gastritis en los pacientes que consultaron al Hospital Universitario San José de Popayán. La patología asociada más frecuente fue la gastritis crónica atrófica. La concordancia entre las coloraciones de las biopsias con Giménez y H&E fue alta. Sería de interés realizar un estudio para observar las características operativas de la coloración de H&E en las infecciones gástricas por *H. pylori*.

En 1982 en Australia, Marshall y Warren cultivaron biopsias gástricas y obtuvieron una bacteria espiral, el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)¹. Los estudios en los cuatro continentes sugieren que esta bacteria es ubicua aunque hay diferencias en los patrones de colonización entre las regiones posiblemente reflejo de las condiciones de vida². Su presencia está generalmente asociada a gastritis. El modo de transmisión no es claro pero los datos epidemiológicos sugieren una transmisión oral-oral y fecal-oral, aunque su presencia en la boca parece ser transitoria y secundaria a reflujo gastroesofágico³. Una fuente conocida de transmisión es el endoscopio contaminado lo cual se puede minimizar con una buena limpieza⁴. Los mecanismos por los cuales la bacteria es patógena no son bien entendidos por ahora⁵.

Uno de los últimos avances en el conocimiento microbiológico del *H. pylori* ha sido la publicación de su secuencia genómica completa⁶. El microorganismo no es invasivo y estimula una respuesta inflamatoria activa⁷. Se diagnostica por cultivo de las biopsias gástricas, en las mismas con coloraciones de rutina, hematoxilina y eosina (H&E) y por coloraciones especiales como la de Giménez⁸. Las coloraciones de extendidos de material obtenido por cepillado e impronta, el test de ureasa, la serología, son también otros medios de diagnóstico⁹.

La identificación histológica del *H. pylori* en las biopsias gástricas tiene una alta sensibilidad cuando se compara con la positividad de los cultivos¹⁰. La coloración de Giménez es rápida, confiable y económica¹¹. Con H&E se necesita paciencia en la búsqueda de

la bacteria y experiencia para su interpretación pero al no hacer una coloración adicional se reduce el costo y se ahorra el tiempo del histotécnico. Aún más importante, el paciente no debe esperar un día más para los resultados. Otra de las ventajas de detectar el *H. pylori* en las coloraciones de rutina es la posibilidad de evaluar el tejido con respecto a la patología presente lo que no es posible con la coloración especial¹¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio descriptivo, de serie de casos, retrospectivo realizado en el departamento de Patología del Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia. Del archivo del departamento, se seleccionaron e incluyeron todas las biopsias gástricas realizadas entre 1987 y 1991, cualquiera hubiese sido la razón de su toma y cualquiera hubiese sido el número de fragmentos de tejidos obtenidos durante el procedimiento. Se tomaron los datos en estos años porque en esa época ya se diagnosticaba el *H. pylori* en las biopsias gástricas pero su tratamiento no se consideraba rutinario porque no había un consenso médico suficiente y no todas las entidades prestadoras de salud de esa época tenían el tratamiento dentro sus programas terapéuticos.

La muestra la conformaron 499 casos; se excluyeron aquellos en los que solo había necrosis, los pólipos y a los que no se les encontraron los bloques de parafina para realizar la coloración de Giménez. Cuando un mismo paciente tenía más de una biopsia gástrica, en forma aleatoria se seleccionó sólo una de ellas. De los

protocolos del Departamento de Patología se obtuvieron los datos de sexo y edad.

El diagnóstico histopatológico se realizó en tejidos incluidos en parafina y cortados a 5 micras, utilizando las tinciones histológicas de Giménez¹² y de Hematoxilina y eosina¹³. Para clasificar las lesiones asociadas a la colonización por *H. pylori*, se emplearon los criterios descritos por Whitehead¹⁴ y Lauren¹⁵. La evaluación de la colonización por *H. pylori* se determinó en una escala ordinal en el campo de 40X: escasa hasta 15 bacterias, moderada entre 15 y 25 bacterias y abundante más de 25 bacterias. Se determinó la localización del microorganismo en la mucosa cuando era escaso así:

- Suprayacente al epitelio superficial
- Adyacente al epitelio foveolar alto: en la mitad superior de las foveolas.
- Adyacente al epitelio foveolar bajo: En la mitad inferior de las foveolas.

La forma de colonización se determinó en parches cuando había campos microscópicos sin la bacteria, y difusa cuando campos continuos tenían *H. pylori*.

forma y la localización de la colonización de la mucosa gástrica por la bacteria. Para el análisis se emplearon los paquetes estadísticos Epiinfo versión 6.04b y Epidat 2.1

RESULTADOS

La frecuencia de *H. pylori* evaluada con tinción de Giménez fue de 71.7% [I.C. 95% (67.5-75.6)] y con H&E 76.4%. [I.C. 95% (72.3-80)], de éstas últimas, 47 casos 33.3%, fueron negativas en Giménez. 118 biopsias fueron negativas en la coloración de H&E, de éstas el 6.7% fueron positivas en la coloración de Giménez.

El rango de edad de los pacientes fue de 1 a 86 años. El grupo etáreo más frecuentemente colonizado por *H. pylori* fue entre los 50 y los 70 años.

La distribución de la colonización de la mucosa gástrica por *H. pylori* en la coloración de Giménez según el sexo fue significativa, en hombres el 57.3% [I.C. 95% (51.9-62.4)] y en mujeres el 42.7% [I.C. 95% (37.6-48.1)]. No se halló *H. pylori* en el 56.7% de los pacientes de sexo masculino y en el 43.3% de los pacientes de sexo femenino. (Tabla 1).

Sexo	Masculino		Femenino		Total
Presencia del <i>H. pylori</i>	205	57.3%	153	42.7 %	358 (100%)
Ausencia del <i>H. pylori</i>	80	56.7%	61	43.3%	141 (100%)

Tabla 1. Frecuencia del hallazgo de *Helicobacter pylori* por sexo en 499 biopsias del Hospital San José, coloración de Giménez. Popayán, Cauca, Colombia 1987-1991.

Se realizó una distribución de frecuencias en cuanto a edad y sexo de los pacientes de los cuales provenían las muestras histológicas. También se estableció la frecuencia de la patología gástrica asociada, el grado, la

En el 79.9% (286 casos) se halla la bacteria en cantidad escasa, en el 15% (54 casos) en moderada cantidad y fue abundante en el 5% (18 casos).
Tabla 2.

Cantidad	No. <i>H. pylori</i> .	%
Escasa	286	79.9
Moderada	54	15
Abundante	18	5
Total	358	99.9

Tabla 2. Cantidad de *Helicobacter pylori* en las biopsias gástricas. Coloración de Giménez. Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia. 1987-1991

Cuando la bacteria es escasa se localiza en la parte baja de las foveolas en el 67.6% I.C. 95% (62.4-72.4) y en la parte alta de las foveolas y/o epitelio de la superficie en el 32.4% [I.C. 95% (27.6-37.6)] lo cual es estadísticamente significativo. Tabla 3

cuando en éstas se hallaba carcinoma, 45.3%, lo cual fue significativo estadísticamente [I.C.95% (67.5-75.6)] y [I.C.95%(33.9-57.2)], respectivamente. (Tabla 5).

La gastritis estaba asociada a todos los casos de carcino-

Localización	No.	%
Parte baja de la foveola	242	67.6
Parte alta de la foveola y/o epitelio de la superficie.	116	32.4
Total	358	100

Tabla 3. Localización del *Helicobacter pylori* en las biopsias gástricas coloreadas con Giménez cuando la cantidad era escasa. Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia. 1987-1991.

La colonización de la mucosa gástrica por el *H. pylori* fue en parches en el 89.1% y difusa en el 10.9%.

Sólo 6 de las 499 biopsias (1.2%) fueron normales. En cuanto a la patología gástrica asociada se encontró gastritis crónica superficial en el 12.6% (63 casos), gastritis crónica atrófica en el 70.6%, y estos pacientes con atrofia, 42.3% presentaron además metaplasia intestinal. La displasia se documentó únicamente en el 0.6%; en el 15% de las biopsias se diagnosticó carcinoma. (Tabla 4)

ma siendo atrófica en el 88% y con metaplasia intestinal en el 54.7%; hubo metaplasia intestinal en el 60% (I.C.95% 44.4-73.9) de los casos de carcinoma intestinal y en el 46.7%(I.C. 95% (28.8-65.4) en el carcinoma de tipo difuso.

DISCUSIÓN

La frecuencia de *H. pylori* evaluada con la tinción histológica de Giménez fue 71.7%, es cercana a la observada en los países subdesarrollados, es decir, el 80%,

Patología asociada	No.	%
Normal	6	1.20
Gastritis crónica superficial	63	12.6
Gastritis crónica atrófica:		
Con metaplasia intestinal	211	42.3
Sin metaplasia intestinal	141	28.3
Displasia	3	0.6
Carcinoma I	45	15
Carcinoma D	30	
Total	499	100

Tabla 4. Patología gástrica asociada a la presencia del *H. pylori* en las biopsias gástricas. Coloración Hematoxilina y Eosina. Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca, Colombia. 1987-1991.

El carcinoma fue de tipo intestinal en el 60% [(I.C. 95% (48-70.9)] y difuso en el 40% [I.C.95% (29.1-52)]. El carcinoma de tipo intestinal estuvo asociado al *H. pylori* en el 42.2% [(I.C. 95% (28-57.8)] de *H. pylori*; el carcinoma difuso se asoció en el 50% [(I.C. 95% (31.7-68.3)]. La presencia del *H. pylori* en las biopsias gástricas fue mayor cuando había patología no tumoral, 71.7% que

mientras que en los países desarrollados es del 40%^{16,17}. Correa y cols¹⁸ encontraron en las otras ciudades principales del suroccidente colombiano, Cali y Pasto el 93% y 63% de los pacientes estudiados estaban infectados por *H. pylori*. Popayán, la otra capital de la región, sitio del presente estudio, se encuentra entre las dos anteriores ciudades.

	Presencia del H. pylori	Ausencia del H. pylori	Total
Carcinoma de tipo intestinal	19 (42.2%)	26 (57.8%)	45 (100%)
Carcinoma de tipo difuso	15 (30%)	15 (30%)	30 (100%)
Total	34(45.3%)	41(54.7%)	75(100%)

Tabla 5. Presencia del Helicobacter pylori en las biopsias gástricas con carcinoma Coloración de Giménez en el Hospital Universitario San José de Popayán, Cauca Colombia

La concordancia entre las dos coloraciones utilizadas fue alta, 71.7% fueron positivas para H. pylori en la coloración de Giménez y 76.4% en la coloración de H&E. El 33.3% de las biopsias positivas en la coloración de H&E fueron negativas en la coloración de Giménez, en dos de estos casos se había observado la bacteria en abundante cantidad, mientras que en los demás escasa. 118 biopsias fueron negativas en la coloración de H&E, de éstas el 6.7% fueron positivas para H. pylori en la coloración de Giménez, en una sola biopsia se observó la bacteria en abundante cantidad y en las demás escasa.

En los casos en los cuales la bacteria se observó en H&E y no en la coloración de Giménez, el hecho se puede atribuir a las bacterias contaminantes, ya que se observa sobre el tejido en áreas no descritas en la literatura o en zonas muy alejadas del mismo. En estos casos generalmente, los bacilos están presentes en cantidad abundante, son rectos y mucho de ellos cocoides o en diplococos. En la coloración de Giménez se tiñen bien pero en áreas son de color magenta pálido (destañados). Una observación adicional a favor de la contaminación es el hecho que se ven bacterias con iguales características tanto en la H&E como en el Giménez, en portaobjetos sin tejido pero sometidos a igual proceso como si lo tuvieran; podría ser que el origen de la contaminación es el baño de María sobre el que se colocan los cortes para ser recogidos en la placa.

Otra posible razón para que no se halle H. pylori en la coloración de Giménez cuando este es diagnosticado en H&E es porque en los nuevos cortes no aparece la bacteria por su distribución en parches, más si se tiene en cuenta que el grosor del tejido es de cinco micras y el de la bacteria hasta de una micra; pero esto sería ocasional, porque en ambas coloraciones la frecuencia con la que se detecta la bacteria es alta. Si se tiene en cuenta que en 45 de los 47 casos positivos con H&E pero negativos para la

coloración de Giménez, la bacteria era escasa, existe la posibilidad que sea una falta de experiencia en la identificación, pues en la coloración de rutina es mucho más difícil reconocer la bacteria.

En cuanto a los 24 casos negativos en la coloración de rutina y positivos en la coloración de Giménez es posible que, en los nuevos cortes realizados al hacer la coloración especial, aparezca un fragmento que no halla salido en el corte inicial y por la distribución característica en parches de la bacteria sí se observe en éste. También influiría, como se mencionó, la dificultad técnica para identificar la bacteria en la coloración de rutina, ya que de los 24 casos, 23 presentaban la bacteria muy escasa en la coloración de Giménez. Además, en la coloración de rutina la bacteria se colorea relativamente débilmente, y si está en el moco podría no verse. Se observó durante la revisión que aunque estén en una misma placa, los cortes en H&E pueden teñirse unos mejor que otros y por ello la búsqueda de la bacteria se facilita si en forma rápida y con lupa (menor aumento) escogemos el corte mejor contrastado.

Al detectar las bacterias contaminantes y adquirir experiencia en la lectura de placas se puede aumentar la sensibilidad al reducir los falsos positivos. Es de esperar que los falsos negativos se reduzcan con la experiencia y se logre identificar mejor la presencia del H. pylori en la coloración de rutina con el consiguiente aumento de la sensibilidad.

El grupo de edad más frecuente es entre los 50 y los 70 años. En un país subdesarrollado se espera una frecuencia más alta en los niños. Los reportes indican que en estos lugares se encuentra hasta en el 80% de niños infectados¹⁹; en Colombia no existen datos confiables al respecto porque la endoscopia se limita casi exclusivamente a la población adulta.

La frecuencia de la colonización mucosa gástrica por *H. pylori* fue mayor en hombres que en mujeres, lo cual está de acuerdo con la literatura. Es sugerente el hecho que también por qué el carcinoma gástrico es más frecuente en el sexo masculino²⁰. Es de anotar que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer Gástrico en (Lyon) declaró (en septiembre de 1995) al *H. pylori* como un carcinógeno biológico, análogo al virus de la hepatitis B²¹.

El 79.9% de las biopsias positivas con la tinción de Giménez, tenían *H. pylori* en cantidad escasa, lo cual hace en parte, que su búsqueda sea dispendiosa. Cuando esto ocurría se halló la bacteria principalmente en la parte baja de las foveolas, lo cual puede constituirse en un dato de ayuda en la búsqueda histológica.

En la gran mayoría de las ocasiones la bacteria se distribuye en parches lo cual se ha relacionado con el hecho de que a medida que causan daño en el epitelio éste se convierte en inhóspito. A pesar de distribuirse en parches, la presencia de la bacteria se diagnosticó en el 71.7%.

Sólo 1.2% de las biopsias analizadas fueron normales para patología gástrica; la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica normal es poco frecuente y así se ha descrito²².

La mayoría tuvo lesiones asociadas a la colonización por *H. pylori*. Se encontró gastritis crónica atrófica en un porcentaje alto, 70.6%, y en estos pacientes con atrofia, el 42.3% presentaron además metaplasia intestinal; es posible que se sobrediagnostique la gastritis crónica atrófica leve o si este porcentaje es real tendríamos en nuestro medio esta patología gástrica en número alarmante; en los años en que se tomaron las biopsias para el estudio los pacientes que consultaban al Hospital Universitario San José eran, como es en parte hoy en día, de clase socioeconómica baja y con un nivel cultural bajo lo cual se traduce en una consulta tardía, este hecho podría explicar los elevados porcentajes de gastritis con atrofia en este estudio.

Se documentó la displasia gástrica únicamente en el 0.6%. Es una lesión poco frecuente, se diagnostica solamente aproximadamente en el 1% de las biopsias gástricas y probablemente en un porcentaje mucho menor en los países de riesgo bajo para carcinoma²³.

Se debe tener en cuenta que es una lesión precursora del carcinoma gástrico de tipo intestinal²⁴. El carcinoma se

halló en el 15%; el 60% era carcinoma de tipo intestinal; el 40% lo era de tipo difuso lo cual coincide con lo reportado en la literatura pues se considera que en las áreas endémicas, prevalece el carcinoma de tipo intestinal²⁵.

En este estudio el hallazgo de la bacteria fue similar tanto en el carcinoma de tipo intestinal (42.2%) como en el carcinoma difuso (50%). Se ha informado previamente que la infección por *H. pylori* está asociada con ambos tipos de carcinoma²⁶. La infección por *H. pylori* aumenta el riesgo para ambos tipos de carcinoma gástrico en 3 a 6 veces; hay que tener en cuenta que la asociación *H. pylori* y cáncer podría comprobarse de una manera más válida por serología ya que ésta evalúa la presencia de la bacteria en todo el estómago, y además permite obviar el hecho que los pacientes se hallan negativizado por la ingestión de antibióticos ya que los anticuerpos desaparecen entre 6 y 9 meses con tratamiento²⁷.

En el 45.3% de las biopsias con carcinoma se halló *H. pylori* en la mucosa no tumoral lo cual es significativo estadísticamente si se asocia con la frecuencia del microorganismo, 71.7%, hallazgo que se debe a que la bacteria no coloniza el epitelio neoplásico²⁷.

La gastritis estaba asociada a todos los casos de carcinoma siendo atrófica en el 88% y con metaplasia intestinal en 54.7%; la presencia de la metaplasia intestinal se correlaciona más con el carcinoma de tipo intestinal que con el difuso 60% y 46.7%, respectivamente, pero esto no fue estadísticamente significativo. Este hallazgo no está de acuerdo con la literatura²⁸ pero el diseño de este trabajo no permite hacer afirmaciones al respecto.

Es de anotar que según Weeb y col, los pacientes con *H. pylori* con la cepa Cag-A tienen un riesgo mayor de desarrollar cáncer gástrico que los pacientes colonizados por *H. pylori* Cag-A negativo²⁹.

Llama la atención el que no se encontró ningún linfoma ya que se postula que la infección por *H. pylori* estimula el desarrollo del tejido linfoide sobre el que puede aparecer este tipo de tumor^{30,31}.

Los resultados indican una frecuencia alta de gastritis en los pacientes que consultaron al Hospital Universitario San José de Popayán, y la importancia de implementar medidas de vigilancia epidemiológica para poder calcular la frecuencia por regiones geográficas dentro del departamento. Los resultados muestran una asociación alta entre *H. pylori* y gastritis crónica en nuestro medio y por el riesgo alto de subsiguiente de-

investigación con diseños de mayor alcance causal para tratar de establecer los factores de riesgo en poblaciones con una incidencia alta de *H. pylori* y gastritis. Se dificulta el tratamiento apropiado del *H. pylori* por falta de un esquema y medidas de tamizaje en las poblaciones con prevalencia alta. Muy probablemente la patología gástrica debe de ser considerada un problema de Salud Pública en nuestro medio así como lo es el carcinoma del cuello uterino.

BIBLIOGRAFIA

1. MARSHALL B.J. and WARREN R. J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* (jun.1984); p. 1311-1314
2. FALK P. Helicobacter pylori-can the mechanisms of pathogenesis guide us towards novel strategies for treatmentf and prevention? *Review. J. Intern. Med.* V. 240, (1996); p. 319-332
3. MADINIER I. M., FOSSE T. M. and MONTEIL R. A. Oral carriage of Helicobacter pylori : A Review. *J. Periodontol.* Vol. 68, No. 1 (jan. 1997); p. 1-6G
4. MEGRAUD F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. En : *Gastroenterol Clin of North Am.* Vol. 22, No. 1 (mar. 1993); p. 73-98
5. BONAGURA A. and DABEZIES M. Helicobacter pylori infection. *Symposium.* Vol. 100, No. 5 (nov. 1995); p. 115-129
6. LEE A. PhD. The Helicobacter pylori genome - new insights into pathogenesis and therapeutics. En : *N Engl J Med.* Vol. 338, No.12 (mar. 1998).
7. CRABTREE E. J. Gastric mucosal inflammatory responses to Helicobacter pylori. En : *Aliment Pharmacol Ther.* No 10 Supp. 1 (1996); p. 29-37
8. SCHENELL G. A. MD. and SCHUBERT T. T. Usefulness of culture, histology and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. En : *Am J Gastroenterol.* Vol. 84, No. 2 (1989); p. 133-137
9. CLEARFIELD H. R. MD. Helicobacter pylori : aggressor or innocent bystander ? En : *Med Clin North Am.* Vol. 75, No.4 (jul. 1991); p. 815-829
10. BLASER M. J. Gastric Campylobacter-like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. En : *Gastroenterology.* Vol. 93, No. 2 (aug. 1987); p. 371-383.
11. Mc MULLEN L et al. Histological identification of Campylobacter pylori using Gimenez technique in gastric antral mucosa. En : *J Clin of Pathol.* Vol. 40, No4 (apr. 1987); p. 464
13. Métodos histotecnológicos. Traducción : HEFFESS, C. S. y MULLICIK, F. Editorial : Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas E. U. 1992. p. 58-59
14. WHITEHEAD R. *Mucosal Biopsy of the Gastrointestinal. Major Problems in Pathology. Tract.* Third edition. W. B. Saunders Company. 1985. p. 56-57
15. LAUREN P. The two histological main types of gastric carcinoma : diffuse and so called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand.* Vol. 64 (1965); p. 31-49
16. BLECKER U et al. The prevalence of Helicobacter pylori seropositivity in a symptom-free population, aged 1 to 40 years. 10th World Congress of Gastroenterology. Los Angeles (USA) (oct. 1994). Abstract Nb 736
17. SIERRA F. et al. Campylobacter pylori en ulcera duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa. En : *Acta Med Col.* Vol. 5 (1990); p. 74-83
18. CORREA P. et al. Helicobacter pylori and gastric carcinoma. Vol.66, No. 12 (dec. 1990); p. 2569-2574
19. FENNERTY M. B. Helicobacter pylori. *Review. En : Arch Int Med.* Vol. 154, (apr 11 de 1994); p. 721-727
20. REPLOGLE M. L. et al. Biologic sex as a risk factor for Helicobacter pylori infection in healthy young adults. En : *Am J Epidemiol.* Vol. 142, No. 8, (1995); p. 856-863
21. BOLIN T. D. et al. Helicobacter pylori and gastric neoplasia : evolving concepts. *Reviews. En : Med J Aust.* Vol. 163 (sep. 1995); p. 253-255
22. ZARATE J. O. et al. Contribucion al estudio del Campylobacter pylorico. En : *Rev Col Gastroenterol.* Vol. 1, No.4, (apr-jun. 1986); p.1968-183
23. MING. The importance of follow-up studies in gastric dysplasia. The pathologist view. *Editorials. En : Endoscopy.* Vol 25 (1993); p. 294-295
24. GOLDSTEIN N. S. MD and LEWIN K.J. MD. Gastric epithelial dysplasia and adenoma : historical review and histological criterio for grading. En : *Hum Pathol.* Vol. 28, No. 2 (feb 1997); p. 127-133
25. CORREA P. Pathology of gastric cancer. En : *Clin Oncol.* Vol. 3, No. 2, (jul. 1984); p.251-257
26. ASAKA M et al. Possible role of Helicobacter pylori infection in early gastric cancer development. En : *Cancer.* Vol. 73, No. 11 (jun. 1 1994); p. 2691-2694.
27. GOMEZ de A. C. Helicobacter pylori : una revisión de tema. *Taller Editorial de la Universidad del Cauca.* 1995. p. 72

28. NOMURA and STEMMERMANN G. N. Helicobacter pylori and gastric cancer. Review. En : J Gastroenterol Hepatol. Vol. 8 (1993); p.294-303
29. WEBB, P. M., CRABTREE, J.E., FORMAN, D et al. Gastric Cancer, Cytotoxin-Associated Gene A Positive Helicobacter pylori, and Serum Pepsinogens : An Internacional Study. En : Gastroenterology. Vol. 116, Vol. 2 (feb. 1999); p. 269-276.
30. NAKAMURA S. MD et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. En : Cancer. Vol. 79, No. 1, (jan. 1997); p. 3-11
31. FUNG C. Y., GROSSBARD M. L., LINGGOOD R. M. et al. Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma of the Stomach. En: American Cancer Society. Vol 85, No. 1, (jan. 1999); p. 9-17

AGRADECIMIENTOS:

Richard Schoemaker. Médico Especialista en Medicina Interna y Magister en Epidemiología y Bioestadística. Universidad del Cauca.

Luis Eduardo Bravo, Médico Patólogo, Magister en Microbiología. Departamento de Patología, Facultad de Medicina de la Universidad del Valle y del Hospital Universitario del Valle.

Mario Delgado, Médico Especialista en Pediatría, Unidad de Epidemiología Clínica. Universidad del Cauca.

Graciela Muñoz, Histotecnóloga

Harold Bolaños, Médico Especialista en Patología, Biólogo.

Dirección para correspondencia:
Consuelo Gómez de Astaíza, Departamento de Patología, Hospital Universitario San José de Popayán, tel. 234508 extensión Patología, Fax 0928-200106, Cauca, Colombia.