

HELICOBACTER PYLORI (CAMPYLOBACTER PYLORI): I. UN NUEVO AGENTE INFECCIOSO ASOCIADO CON GASTRITIS Y ULCERAS PEPTICAS

Francisco Hernández*, Patricia Rivera**

RESUMEN

Helicobacter pylori, previamente denominado Campylobacter pyloridis o pylori es un bacilo Gram negativo de aspecto espirilar, aislado en 1982. Actualmente es el agente infeccioso más importante asociado con gastritis y úlceras pépticas. En esta revisión se enfocan algunos aspectos sobre su descubrimiento, clasificación, manifestaciones clínicas, histopatología, patogénesis y epidemiología. El objetivo de esta revisión es promover la investigación de este agente infeccioso en Costa Rica [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1989; 10(3):47-56].

INTRODUCCION

Desde hace casi un siglo, repetidamente, aunque en forma esporádica, se ha informado del hallazgo de bacterias en cortes histológicos de mucosa gástrica de humanos y de algunos animales como perros, gatos y ratones (47, 72). Sin embargo, esas observaciones no recibieron mayor atención, debido al concepto generalmente aceptado de que el estómago era un sitio inhóspito para cualquier microorganismo. En ese sentido, se habla de la barrera gástrica aludiendo al bajo pH del estómago (pH <4), que actúa

como uno de los mecanismos de protección contra las infecciones entéricas (20).

Sin embargo, en 1982 se inició una serie de estudios que llegarían a cambiar el concepto de que la mucosa gástrica estaba libre de gérmenes, para llegar a aceptar que aún ese nicho tan inhóspito, es pasto de *Helicobacter pylori*, una bacteria adaptada para sobrevivir en él y que incluso se ha relacionado con la etiología de la gastritis y las úlceras pépticas.

Este agente, descubierto hace apenas ocho años, es motivo de múltiples estudios a través del mundo y es objeto de esta revisión, en pos de divulgar su conocimiento y estimular su investigación en Costa Rica.

HISTORIA:

A principios de la década pasada el doctor Robin Warren, patólogo del Hospital Royal Perth de Australia, encargó a uno de sus estudiantes, el doctor Barry Marshall, el estudio de una serie de pacientes con gastritis o úlcera péptica, en cuyas biopsias se habían observado bacilos curvados. El análisis de esos pacientes les llevó con el doctor Stewart Goodwin, encargado del departamento de microbiología de ese Hospital. Luego de una serie de intentos fallidos se logró aislar la bacteria, cuyo éxito es un verdadero ejemplo de serindipia: primero, la observa-

* Departamento de Microbiología, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

** Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Nacional de Niños, San José, Costa Rica.

ción microscópica de los cortes histológicos reveló la presencia de bacterias curvadas, lo cual hizo pensar en *Campylobacter*, y se trató de aislar tal agente; esto significa fundamentalmente en microaerobiosis. No obstante, los primeros intentos fracasaron; pero nuevamente otro hecho azaroso les favorecería: se olvidaron unas jarras con placas de cultivo en la incubadora durante las festividades de Semana Santa; al revisarlas cinco días más tarde, en vez de 48 horas como venían haciendo, y que es lo indicado para el aislamiento de *Campylobacter* spp (57), encontraron que se habían desarrollado pequeñas colonias transparentes, de bacilos curvados Gramnegativos, similares a *Campylobacter* sp. Las bacterias resultaron oxidasa y catalasa positivas, lo que reforzaba las sospechas de que se trataba de *Campylobacter* (22, 44, 47, 70).

Pronto aparecieron informes de otros lugares, revelando el aislamiento de ese agente que fue denominado "Organismo similar a *Campylobacter*", cuyas siglas del inglés - CLO - le distinguieron por un tiempo, hasta que se propuso el nombre de *Campylobacter pylori*, para luego cambiarle por *Campylobacter pylori*, acorde con las reglas de la Comisión Internacional de Taxonomía Bacteriana (46).

¿Es *Campylobacter pylori* realmente un *Campylobacter*?

Los miembros del género se caracterizan por su aspecto curvado, ya sea en forma de C, de S o espirilar multicurvado; aunque en cultivos viejos suelen aparecer algunas bacterias cocoides. Además, presentan extremos puntiagudos con un flagelo polar, el cual es desnudo (57). *C. pylori* es de aspecto curvado, pero principalmente en forma de C, con extremos romos y uno de

ellos presenta un mechón de 3 a 6 flagelos envainados, con una terminación bulbosa (19, 21, 30).

Genética y bioquímicamente también hay diferencias: en primer término, el estudio comparativo de las secuencias parciales del ARNr (16 S) de diferentes especies del género *Campylobacter* confirma que forman un grupo situado en las Eubacterias. Pero *C. pylori* está más cercano a *Wollinella succinogenes* (agente de infecciones periodontales) que a las otras especies del género *Campylobacter* (62). También los estudios de hibridación ADN-ADN e inmunotransferencia muestran discrepancias con otras especies de *Campylobacter* (43, 69). En cuanto a la composición química, su contenido de ácidos grasos le diferencia del género (7). Empero, el contenido de guanina citocina del ADN de *C. pylori* le relaciona con el género (2). Estas discrepancias con respecto a las características distintivas del género *Campylobacter*, motivaron la propuesta de un género nuevo: *Helicobacter*, con las especies *H. pylori* y *H. mustelae* (23).

IMPORTANCIA CLINICA:

Desde los primeros hallazgos de *H. pylori*, se le relacionó con la etiología de gastritis y úlceras pépticas. La estadística es su principal aliado, pues en general, cuando se compara su hallazgo en pacientes con gastritis e individuos sanos, las pruebas aplicadas revelan una significancia de $P < 0,0001$ (47).

Así, su prevalencia en los distintos grados de gastritis tipo B es de aproximadamente el 75 por ciento y en las úlceras pépticas, gástrica o duodenal, oscila entre el 70 y el 90 por ciento (47, 72); también, aunque en forma esporádica, ha sido asociada con la causa de vómitos persistentes (53).

Por otra parte, se ha encontrado remisión del proceso histopatológico luego de la erradicación del agente, lo cual indirectamente confirma su acción patogénica (37, 48, 49, 54). Además, histológicamente hay una fuerte reacción inflamatoria y alteraciones que indican un proceso infeccioso activo (14).

Más aún, su prevalencia en individuos sanos es de 0 a 20 por ciento; sin embargo, cuando los criterios de clasificación de los individuos sanos se extreman, al grado de no aceptar como tales a aquellos que presenten grados leves de inflamación, la bacteria usualmente no se encuentra (8).

Sin embargo, ha habido cierta resistencia para aceptarle como el agente etiológico de gastritis y úlceras pépticas, en parte por la revolución del conocimiento etiológico que ello brinda. Se argumenta que podría tratarse de un simple organismo espúreo o secundario a una lesión preestablecida (1, 4, 28), o bien como parte de la flora normal (38). Por otra parte, en un intento por verificar los postulados de Koch con este agente, Marshall (45) ingirió un inóculo de esta bacteria y desarrolló un cuadro de gastritis, y de sus biopsias gástricas se aisló la bacteria nuevamente, lo que prueba su acción causal, al menos en la gastritis.

HISTOPATOLOGIA:

El sitio anatómico más afectado es el estómago a nivel de antro; aunque el agente también se aísla de cuerpo y fondo, pero con menor frecuencia. También puede infectar el duodeno y el esófago, cuando presentan metaplasia gástrica (56). Incluso hay un informe que describe el aislamiento de *H. pylori* en un divertículo de Meckel con mucosa gástrica (55).

En la mucosa gástrica la infección se asocia con cambios inflamatorios, que podrían iniciarse como una inflamación aguda, caracterizada por un infiltrado polimorfonuclear en la lámina propia y que puede llegar hasta el epitelio. La superficie epitelial suele aparecer sin lesiones, a pesar de mostrar abundantes bacilos, que pululan en el moco de las glándulas e incluso se incrustan en los espacios intercelulares (26). No obstante, en pacientes con infecciones masivas hay pérdida de la mucogénesis y aparecen parches de mucosa necrosada y zonas de erosión epitelial, a través de las cuales las células inflamatorias pasan a la luz del estómago. Más aún, esta bacteria puede invadir hasta la submucosa en individuos que sufren del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (50).

La gastritis asociada con *H. pylori* es del tipo B, es decir, multifocal y especialmente de antro, cuya severidad se clasifica desde gastritis aguda superficial hasta crónica activa con atrofia de las glándulas. En este sentido se separa de la gastritis tipo A, localizada en fondo y cuerpo y que se asocia con problemas autoinmunes (65).

A pesar de que al microscopio de luz las lesiones en las células epiteliales no suelen ser evidentes, al microscopio electrónico se aprecian cambios severos, como vacuolización tubovesicular, abundantes fagolisosomas y signos de degeneración, incluso con estructuras citoplásmicas mieliniiformes, alteraciones típicas de la acción de citoxinas (9, 25, 26, 36, 51, 60, 66). Además, se observa que la bacteria se adhiere a las células epiteliales mediante una especie de pedestal de glicocalix, similar al descrito en *Escherichia coli* enteropatógena y en general

aparece rodeada por filamentos de glicocalix electrodenso. (5).

PATOGENESIS:

Es posible que el primer paso en la génesis de las gastritis sea la colonización de la mucosa gástrica, que podría ser favorecida por factores predisponentes como drogas inductoras de erosión en la mucosa gástrica (Ej. aspirina), factores que afectan la integridad de la capa de muco, o bien su síntesis o secreción, como sería el estrés, el fumado y la ingesta de bebidas alcohólicas (22, 25).

Una vez que la bacteria haya logrado esa conquista inicial de la mucosa gástrica, podría permanecer colonizándola sin inducir lesiones aparentes. Esto ocurre en un 5 a 20 por ciento de los individuos; sin embargo, si las condiciones inmunológicas del paciente o el ambiente gástrico lo permiten, podría evolucionar a una gastritis, cuya severidad dependería de esos factores predisponentes, del grado o intensidad de la infección o del potencial virulento de la cepa en cuestión (14, 55). También, es posible que en esos individuos asintomáticos o con cuadros de gastritis leve, la infección pueda revertir sin dejar ningún tipo de lesión (9). El problema se presentaría en los pacientes en quienes la infección progresa hasta un cuadro severo y que incluso podría evolucionar hasta la úlcera (22, 25).

El hallazgo de este agente casi exclusivamente en estómago, erróneamente hizo pensar que requería de un pH muy bajo; erróneamente, pues la adaptación a este nicho la logra mediante la acción de una ureasa preformada, la cual es unas 100 veces más activa que la ureasa de *Proteus*. Esta enzima es capaz de hidrolizar la urea

secretada a nivel de espacios intercelulares de la mucosa gástrica, transformándola en CO₂ y NH₄, neutralizando así su microambiente. Indirectamente esta acción de supervivencia puede inducir una hiperacidez gástrica, pues al neutralizar el entorno de las células G, éstas perciben el estímulo de un pH alto en el estómago, por lo que inducen la síntesis y liberación de gastrina que estimulará la producción de ácido, pero nuevamente la acción bacteriana lo neutralizará bloqueando la retroalimentación negativa, persistiendo el estímulo constante sobre las células G, lo cual se manifiesta por hiperacidez y altos niveles de gastrina en sangre (41).

Además, la bacteria hidroliza el moco, gracias a enzimas extracelulares similares a la pepsina, lo cual le permite desplazarse activamente a través de esa capa (12, 63,64). Durante ese proceso de colonización, la superficie epitelial se expone a la acción del HCl gástrico y de la pepsina, lo que podría representar un efecto desencadenante en el proceso generador de la úlcera (14).

Por otra parte, el hallazgo de toxinas citotóxicas explicaría, al menos en parte, las lesiones degenerativas descritas en las células de la mucosa colonizada (15, 29, 40). Esto parece confirmarse con el hallazgo de Figura *et al.* quienes encontraron una diferencia significativa en la frecuencia de cepas toxigénicas aisladas de casos de úlcera péptica, con relación a las aisladas de gastritis y de individuos asintomáticos (15).

Otro posible factor de virulencia es la adhesividad bacteriana, que aunque podría ser sólo el mecanismo inicial para colonizar el epitelio, también podría ser un factor causante de daño celular, como ocurre con las cepas de

Escherichia coli enteropatógenas (55). La adhesividad de *H. pylori* parece ser específica hacia un glicerolípido de mucosa gástrica humana, localizado principalmente en el antro, y cuya concentración es mayor en los adultos que en los niños, lo cual podría explicar la prevalencia etaria y la localización gástrica de este agente (42).

En resumen, podrían citarse como factores de virulencia a la movilidad, las (s) citotoxina (s), los factores de adhesividad, la ureasa y la presencia de otras enzimas, tanto mucolíticas como similares a la pepsina. Sin embargo,

es posible que no todas las cepas manifiesten el mismo potencial patogénico, ya que mediante pruebas de separación electroforética de proteínas e inmunotransferencia, se han encontrado varios inmunotipos, algunos asociados con cepas aisladas de pacientes con gastritis y otros con cepas provenientes de individuos sin lesiones gástricas (7). También hay diferentes biotipos, definidos con base en la actividad metabólica de las cepas (35).

En el Cuadro 1, se resumen los posibles mecanismos que llevan a la producción de la úlcera.

CUADRO 1

POSIBLE GENESIS DE LA ULCERA PEPTICA ASOCIADA CON HELICOBACTER PYLORI

-
1. Implantación de la bacteria en la mucosa gástrica.
Posibles factores predisponentes: Tratamiento con drogas potencialmente ulcerógenas.
Estrés
Fumado
Ingesta de bebidas alcohólicas.
 2. Mucólisis gástrica debida a enzimas bacterianas.
 3. Acción citotóxica de la bacteria.
 4. Adhesividad de la bacteria a las células epiteliales gástricas.
 5. Incremento del pH en el entorno de las células G, manteniendo un estímulo constante en la producción de gastrina y por ende de HCl.
 6. En la úlcera duodenal podría ocurrir algo similar sobre los islotes previamente existentes de epitelio gástrico, producto de una metaplasia.
-

EPIDEMIOLOGIA:

Las infecciones debidas a *H. pylori* son prácticamente ubicuas a nivel mundial (72). Aunque la mayor parte de los informes provienen de países desarrollados, existen algunas descripciones de Perú (59), Brasil (51) y Costa Rica (27, 61), que señalan una prevalencia tan alta o mayor que la descrita en países desarrollados, lo cual confirma la ubicuidad e importancia de este agente.

H. pylori afecta principalmente a los adultos y su prevalencia aumenta con la edad. Se ha encontrado que después de los 60 años aproximadamente el 50 por ciento de la población es seropositiva hacia esta bacteria (13, 16, 24, 31, 58, 71); aunque, también se ha informado de algunos casos en niños (10, 11, 52). Esa distribución etaria podría deberse a los patrones de vida, al estrés, o bien a receptores condicionados por la edad (42).

A pesar de la alta tasa de infección, y los numerosos estudios realizados en diferentes partes del mundo, se desconocen los aspectos fundamentales de su transmisión. No obstante, existen al menos dos hipótesis que podrían explicar esa alta prevalencia. En primer término, Berkowicz & Lee (3) propusieron que la transmisión de este agente podría darse de persona a persona, mediante contaminación fecal o respiratoria. Su propuesta se basa en el nivel significativamente alto de anticuerpos contra este agente, hallado en pacientes psiquiátricos vs. población general.

Otra posibilidad para la transmisión persona-persona se vislumbra con el aislamiento de este agente a partir de la placa dental subgingival de un paciente, del cual también se aisló la bac-

teria a partir de biopsias gástricas (33). Una segunda hipótesis para su transmisión fue postulada por Vaira *et al.* (68), quienes sugieren que este agente podría representar una zoonosis. Su planteamiento es basado en un nivel de anticuerpos anti *H. pylori* significativamente alto, encontrado en destazadores de un matadero, con respecto a los oficinistas de ese mismo sitio. Pero esta posibilidad debe confirmarse mediante el aislamiento bacteriano a partir del estómago de los animales involucrados, lo cual no se ha logrado (67).

No obstante el planteamiento anterior, *H. pylori* ha sido descrito en forma natural, aparte del hombre, solo en monos *Macaca nemestrina* (6). También, se describió el hallazgo de *Campylobacter pylori* ssp *mustelae* en urones - *Mustela putorius furo* -(17), considerando actualmente como *H. Mustela* (23).

En cuanto a las infecciones en animales, éstas han sido efectivas únicamente en cerdos gnotobióticos pretratados con cimetidina (34). Se postula que la dificultad encontrada para realizar infecciones experimentales en animales de laboratorio, radica en la competencia que se establecería entre la bacteria inoculada y otra u otras bacterias gástricas propias del animal de experimentación. Esto supone que así como *H. pylori* se ha adaptado al estómago de humanos y monos, deben haber otras bacterias semejantes en otras especies (38). Esta posibilidad es apoyada por el hallazgo de bacterias helicoidales, morfológicamente diferentes de *H. pylori* observadas o aisladas de mucosa gástrica de gatos, (18, 37, 39). Además, en biopsias de pacientes con úlceras se han encontrado bacterias diferentes a *H. pylori*, que podría tratarse de bacterias provenientes de animales (18, 32, 49).

CONCLUSION:

Helicobacter pylori se postula como el agente infeccioso responsable de gastritis tipo B y úlceras pépticas, tanto gástricas como duodenales. Su prevalencia es aproximadamente de un 70 por ciento en gastritis y del 80 a 90 por ciento en úlceras pépticas. A pesar de esa alta prevalencia y de mostrar una distribución ubicua a nivel mundial, se desconocen algunos aspectos epidemiológicos como: vías de infección, de transmisión y reservorio, lo cual obstaculiza la elaboración y aplicación de medidas de control y prevención de esta infección.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos el apoyo de la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica, así como la colaboración del personal del Servicio de Endoscopia del Hospital México y especialmente a los Drs. Jorge Miranda y Manuel Sigarán. También, deseamos expresar nuestra gratitud a los revisores anónimos de la Revista Costarricense de Ciencias Médicas, por las acertadas sugerencias hechas a este texto.

ABSTRACT

Helicobacter pylori, previously called *Campylobacter piloridis* or *C. pylori* is a Gram negative, microaerophilic, spiral-shaped bacteria, isolated in 1982. At present, it is the most important infectious agent associated with gastritis and peptic ulcers. In this review we focused some aspects on its historical background, classification, clinic manifestation, histopathology, pathogenesis and epidemiology. The aim of this review is to promote the research of *H. pylori* in Costa Rica.

BIBLIOGRAFIA

1. Bartlett, J. G. *Campylobacter pylori*: fact or fancy. *Gastroenterology*. 1988; 94:229-232.
2. Beji, A., Megraud, F., Vicent, P., Gavini, F., Izard, D. Y Lederer, H. GC content of DNA of *Campylobacter pylori* and other species belonging or related to the genus *Campylobacter* *Ann. Inst Pasteur/Microbiol.* 1988; 139: 527-534.
3. Berkowicz, J. y Lee, A. Person to person transmission of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1987; 2: 680-681.
4. Blum, A. L. The role of *Campylobacter pylori* in gastroduodenal diseases. A "non-believer's" point of view. *Gastroenterol Clin. Biol.* 1989; 13: 122-126.
5. Bode, G., Malfertheiner, P. y Ditschuneit H. Pathogenetic implication of ultrastructural findings in *Campylobacter pylori* related gastroduodenal disease. *Scand J Gastroenterol.* 1988; 23: 25-39.
6. Bronsdon, M.A. y Schoenknecht, F.D. *Campylobacter pylori* Isolated from the Stomach of the monkey *Macaca nemestrina*. *J. Clin. Microbiol.* 1988; 26: 1725-1728.
7. Burnie, J., Lee, A., McNulty, C. y Dent, J. Virulence of *Campylobacter* strains and degree of gastritis. *Lancet* 1988; 1:302.
8. Correa, P y Ruiz. B. *Campylobacter pylori* and gastric cancer. En *Campylobacter pylori* and gastroduodenal diseases. Rathbone B (Ed.) Blackdell 1989; p139-145.
9. Chen, X. G., Correa, P., Offerhaus, J. Rodriguez, E., Janney, F., Hoffmann, E., Fox, J., Hunter, F. y Diavolitsis, S. Ultrastructure of the gastric mucosa harboring *Campylobacter*-like organisms. *J. Clin Path.* 1986; 86: 575-582.
10. Drumm, B., Sherman, P., Cutz, E. y Karmali, M. Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316:1557- 1561.

11. Drumm, B., Sherman, P., Ghiasson, O., Karmali, M. y Cutz, E. Treatment of *Campylobacter pylori* associated antral gastritis in children with bismuth subsalicylate and ampicillin. *J. Pediatr.* 1988;113: 908-912.
12. Eaton, K.A., Morgan, D.R. y Krakowka, S. *Campylobacter pylori* virulence factors in gnotobiotic piglets. *Infect Immun.* 1989; 57: 1119-1125.
13. Evans, D.J., Evans, D.G., Graham, D.Y. y Klein, P.D. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology.* 1989; 96:1004-1008.
14. Fauchere, J.L., Rosenau, A y Bonneville, F. Virulence factors of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol Clin Biol.* 1989, 13: 59-64.
15. Figura, N., Guglielmetti, P., Rossolini, A., Barberi, A., Cusi, G., Musmanno, R. A., Russi, M. y Quaranta, S. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27: 225-226.
16. Flejou, J. F., y Price, A.B. *Campylobacter pylori*. Utilité de sa recherche en "routine"? *Ann. Pathol.* 1988; 8: 261-264.
17. Fox, J.G., Cabot, E.B., Taylor, N.S. y Laraway, R. Gastric colonization by *Campylobacter pylori* subsp *mustelae* in ferrets. *Infect Immun.* 1988; 56: 2994-2996.
18. Fox, J. C. y Lee, A. Gastric *Campylobacter* like organisms: Their role in gastric disease of laboratory animals. *Lab. Animal Sci.* 1989; 39: 543-553.
19. Geis, G., Leying, H., Suerbaum, B., Mai, U. y Opferkuch, W. Ultrastructural and chemical analysis of *Campylobacter pylori* flagella. *J. Clin. Microbiol.* 1989; 27: 436-441.
20. Gianella, R. A., Broitman, S.A., y Zamchek, N. Gastric acid barrier to ingested microorganisms in man: Studied in vitro and in vivo. *Gut,* 1982, 13: 251-256.
21. Goodwin, C.S., McCulloch, R.K., Armstrong, J.A. y Wee, H. S. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. *J. Med. Microbiol.* 1985; 19: 257-268.
22. Goodwin, C.T. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *Lancet.* 1988; 2: 1467-1469
23. Goodwing, C.S. Armstrong, J.A., Chilvers, T., Peters, M., Collins, M.D., McConnell, W. y Harper, W.E. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Internat. J. Syst. Bacteriol.* 1989; 39: 397-405.
24. Graham, D.Y., Klein, P.D., Opekun, A.R. y Boutton, T. W. Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the ¹³C urea breath test in normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *J. Infect. Dis.* 1988; 157:777-780.
25. Graham, D. Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology.* 1989; 96: 615-625.
26. Hazell, S. L., Lee, A., Brady, L. y Hennessy, W. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. Association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J. Infect. Dis.* 1986; 153:658-663.
27. Hernández, F., Rivera, P., Sigarán, M., Aguilar -Ortiz, M., Miranda, J., RodríguezJenkins, O. y Murillo, M. The first cases of *Helicobacter pylori* (*Campylobacter pylori*) reported from Costa Rica. *Rev. Biol. Trop.* 1990 (En prensa).
28. Hornick, R. B., Peptic ulcer disease: A Bacterial infection? *N. Engl. J. Med.* 1987; 316: 1598-1600.
29. Hupertz, V, y Czinn, S. Demonstration of a cytotoxin from *Campylobacter pylori*. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1988. 7:576-578.
30. Jones, D.M., Curry, A. y Fox. J.A. An ultrastructural study of the gastric *Campylobacter* like organisms ("*Campylobacter pyloridis*"). *J. Gen. Microbiol.* 1985:131: 2335-2341.

31. Kaldor, J., Tee, W., McCarthy, P., Watson, J. y Dwyer, B. Immune response to *Campylobacter pyloridis* in patients with peptic ulceration. *Lancet* 1985; 1: 921.
32. Kasper, G. y Dickgiesser, N. Isolation from gastric epithelium of *Campylobacter*-like bacteria that are distinct from "*Campylobacter pyloridis*". *Lancet* 1985; 1: 111-112.
33. Krajden, S. Fuksa, M. Anderson, J. Kempston J. Boccia A. Petrea C. Karmali M. & Penner, J.L. Examination of human stomach, saliva, and dental plaque for *Campylobacter pylori*. *J. Clin. microbiol* 1989; 27:1397-1398.
34. Krakowka, S., Morgan, D.R., Kraft, W. G. y Leunk, R. D. Establishment of gastric *Campylobacter pylori* infection in the neonatal gnotobiotic piglet. *Infect. Immun.* 1987; 55: 2789-2796.
35. Kung, J. S. L., Ho, B. y Chan, S. H. Biotyping of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 1989; 29: 203-206.
36. Le-Bodic, M.F., Barré, P., Freland, C., Cerbeland, P., Bruley -Des-Varannes, S., Lavignolle, A., Drugeon, H., Le-Bodic, L. y Galmiche, J.P. "*Campylobacter pylori*" et muqueuse gastrique: étude histologique, bactériologique et résultats préliminaires d'une enquête épidémiologique dans la région montaise. *Gastroenterol Clin. Biol.* 1987; 11: 543-549.
37. Lee, A., Dent, J., Hazell, S.L. y McNulty, C. Origin of spiral organisms in human gastric antrum. *Lancet* 1988; 1: 300-301.
38. Lee, A., y Hazell, S.L. *Campylobacter pylori* in health and disease: An ecological perspective. *Microbial Ecol. Health Dis.* 1988; 1:1-16.
39. Lee, A. Hazell, S. L., O'roube, J. y Kouprach, S. Isolation of a spiral-shaped bacterium from the cat stomach. *Infect. Immun.* 1988; 56: 2843-2850.
40. Leunk, R.D., Johnson, P.T., David B.C., Kraft, W.G. y Morgan, D.R. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J. Med. Microbiol.* 1988; 26:93-99.
41. Levi, S y Dollery, C. T. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer disease and gastrin. *Br. Med. J.* 1989, 299: 1003-1004.
42. Lingwood C. A., Pellizzari, A. Law, H., Sherman, P y Drumm, B. Gastric Glycerolipid as a receptor for *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1989; 2: 238-241.
43. Majewskik, S. I. H., y Goodwin, C.S. Restriction endonuclease analysis of the genome of *Campylobacter pylori* with rapid extraccion method: Evidence for considerable genomic variation. *J. Infect. Dis.* 1988; 157: 465-472.
44. Marshall, B. J., y Warren, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1:1311-1315.
45. Marshall, B. J., Armstrong, J.A. McGechie, D.B. y Glancy, A. J. Attempt to fulfil kock's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Med. J. Austr.* 1985; 142:436-439.
46. Marshall, B. J. y Goodwin, C.S. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Int. J. Syst. Bacteriol* 1987; 37:68
47. Marshall, B. J. The *Campylobacter pylori* story. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988; 23 (suppl. 146): 58-66.
48. Marshall, B. J. Warren, J. R., Blacow, E. D., Phillips, M., Goodwin, C.S. Murray, R., Blackboun, S. J., Waters, T. E. y Sanderson, C.R. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988; 2: 1437-1442.
49. McNulty, C., Dent, J. C., Curry, A., Suff, J., Ford, G. A., Gear, M. W. L. y Wilkenem, S. P. New spiral bacterium in gastric mucosa. *J. Clin. Pathol.* 1989; 42: 585-591.
50. Meiselman, M. S., Miller-Catchpole, R., Christ, M. y Randall, E. *Campylobacter pylori* gastritis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1988; 95: 209-212.
51. Mendes, E. N., Queiroz, D. M. M., Rocha, G. A. y Barboza, A. J. *Campylobacter* colonisation, duodenal ulceration, and changes in gastric mucosa. *J. Clin. Path.* 1988; 41: 1027.

52. Mitchell, H.M., Bohane, T.D., Berkowicz, J., Hazell, S. y Lee, A. Antibody to *Campylobacter pylori* in families of index children with gastrointestinal illness due to *C. pylori*. *Lancet* 1987; 2: 681-682.
53. Mohiuddin, J., Sloane, B. E., Langdale-Brown, B. y Rhodes, J. M. *Campylobacter* gastritis and vomiting. *Lancet* 1988;2:1502.
54. Morgan, D., Kraft, W., Bender, M. y Pearson, A. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1988;95: 1178-1184.
55. Morris, A., Nicholson, G., Zwi, J. y Vanderwee, M. *Campylobacter pylori* infections in Meckel's diverticula containing gastric mucosa. *Gut* 1989; 30: 1233-1235.
56. Paull, G. y Yardley, J. H. Gastric and esophageal *Campylobacter pylori* in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1988; 95: 216-218.
57. Penner, J. L. The genus *Campylobacter*: a decade of progress. *Clin. Microbiol. Rev.* 1988; 1:157-172.
58. Pérez-Pérez, G. I., Dworkin, B.M., Chodos, J.E. y Blaser, M. J. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann. Internal. Med.* 1988; 109:11-17.
59. Ramírez-Ramos, A., Gliman, R. H., Recavarren, S., Watanabe, J., Cok, J., LeónBarua, R. y Spira, W. M. *Campylobacter pyloridis* in a developing country. *Gastroenterology* 1987; 92:1588.
60. Rauws, E. A. J., Langenberg, W., Houthroff, H. J., Zanen, H. C. y Tytgat, G. N. J. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
61. Rivera P., Hernández, F., Sigarán, M. y Aguilar-Ortiz, M. Primer informe sobre aislamiento de *Campylobacter pylori* en gastritis crónica atrófica en Costa Rica. 1988; *Rev. Cost. Cienc. Méd.* 9: 43-46.
62. Romaniuk, P. J., Zoltowska, B., Trust, T. J., Lane, D. J., Olsen, G. J., Pace, N. R. y Stahl, D. A. *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J. Bacteriol.* 1987; 169: 2137-2141.
63. Sarosiek, J., Slomiany, A. y Slomiany, B.L. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol.* 1988; 23: 585-590.
64. Slomiany, B. L., Bilski, J., Sarosiek, J., Murty, V. L. N., Dworkin, B., VonHorn, K, Zielenski, J. y Slomiany, A. *Campylobacter pyloridis* degrades mucin and undermines gastric mucosal integrity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 144: 307- 314.
65. Strickland, R. G. y Mackay, J. R. A reappraisal of the nature and significance off chronic atrophic gastritis. *Am. J. Dig. Dis.* 1973; 18: 426-440.
66. Tricottet, V., Bruneval, P., Vire, O., Camilleri, J. P.,Block, F., Bonte, N. y Rogek, J. *Campylobacter-like* organisms and surface epithelium abnormalities in active, chronic gastritis in humans: An ultrastructural study. *Ultrastructural Pathol.* 1986; 10: 113-122.
67. Vaira, D., D'Anastasio, C., Holton, J., Dowsett, J., Londei, M., Salon, P. y Gandolfi, L. Is *Campylobacter pylori* a zoonosis? *Lancet* 1988; 2:1149.
68. Vaira, D., Holton, J., Londoei, M., Beltrandi, E., Salmon, P. R., D'Anastasio, C., Dowsett, J. E., Bertoni, F., Gravenfels, P. y Gandolfi, L. *Campylobacter pylori* in abattoir workers: is it a zoonosis. *Lancet* 1988; 2: 725-726.
69. VonWulfeen, H. Low degree of relatedness between *Campylobacter pyloridis* and enteropathogenic *Campylobacter* species revealed by DNA-DNA blot hybridization and immunoblot studies. *FEMS Microbiol. Lett.* 1987; 42: 129-133.
70. Warren, J. R. y Marshall, B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-1275.
71. Wulffen, H. V., Heesenzann, J., Butzow, G. H., Loning, T. y Laufs, A. Detection of *Campylobacter pyloridis* in patients with antrum gastritis and peptic ulcers by culture, complement fixation test, and immunoblot. *J. Clin. Microbiol.* 1986; 24: 720-726.
72. Yardley, J. H. y Paull, G. *Campylobacter pylori*: A newly recognized infectious agents in the gastrointestinal tract. *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12 (suppl. 1): 89-99.