

# Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas

GASTRITIS Y ÚLCERA PÉPTICA

EPIDEMIOLOGÍA pág. 251

PATOGENIA pág. 256

ENF. NO DIGESTIVAS pág. 267

ENRIQUE QUINTERO Y MARGARITA MENACHO  
Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. España.

## Relación con la gastritis y la úlcera péptica

### Puntos clave

La infección por *H. pylori* representa la causa más frecuente de gastritis crónica y de úlcera péptica gastroduodenal.

*H. pylori* produce alteraciones en la regulación de la secreción ácida gástrica. Estos cambios dependen de la localización de la inflamación (antro, cuerpo o ambos), así como de la duración y extensión del proceso inflamatorio.

La úlcera duodenal por *H. pylori* se produce en el contexto de una gastritis crónica superficial de predominio antral, generalmente asociada a hiperclorhidria.

La úlcera gástrica secundaria a infección por *H. pylori* se relaciona con gastritis atrófica y metaplasia intestinal, lesiones preferentemente localizadas en incisura angular y pequeña curvatura gástrica que suelen acompañarse de hipoclorhidria.

La gastritis atrófica y la metaplasia intestinal gástrica son lesiones que pueden revertir espontáneamente o tras la erradicación de la infección por *H. pylori*.

*Helicobacter pylori* es el principal agente etiológico de la gastritis crónica y de la úlcera gastroduodenal. La colonización por *H. pylori* produce inicialmente una gastritis aguda de varias semanas de evolución. La infección se cronifica en la mayoría de pacientes y, por mecanismos que no se han determinado con exactitud, evoluciona hacia una gastritis no atrófica de predominio antral, que se asocia preferentemente con el desarrollo de úlcera duodenal, o hacia una gastritis atrófica y metaplasia intestinal multifocal o difusa, que se asocia a la úlcera gástrica y eventualmente, en el transcurso de los años, al carcinoma gástrico. En un porcentaje bajo de pacientes los dos tipos de gastritis pueden preceder al desarrollo de un linfoma MALT.

## Relación de Helicobacter pylori con la gastritis

En la fase aguda de la infección, *H. pylori* produce una gastritis neutrofílica que suele cursar de forma asintomática o con una dispepsia leve y transitoria. Estudios realizados en humanos<sup>1</sup> y en modelos experimentales<sup>2</sup> han constatado que, inicialmente, la infección produce un infiltrado neutrofílico con escasa presencia de linfocitos o células plasmáticas, depleción importante de la mucosidad de las células superficiales de la mucosa gástrica y erosiones epiteliales. Funcionalmente, en esta fase de la infección se produce una hipoclorhidria transitoria<sup>3</sup>.

En contadas ocasiones la infección se resuelve de forma espontánea; en la mayoría casos persiste indefinidamente<sup>3</sup>. En su evolución hacia la cronicidad se han identificado 2 patrones topográficos bien diferenciados de gastritis. El primero, y más frecuente, es un infiltrado inflamatorio crónico de predominio antral, loca-

lizado en la proximidad del epitelio de superficie (gastritis crónica superficial no atrófica [GCNA]). Este tipo de gastritis cursa en la mayoría de casos de forma asintomática y se asocia a la úlcera duodenal. El segundo patrón es la extensión difusa o multifocal de la inflamación hacia el cuerpo y *fundus* gástrico, y predomina la destrucción de las glándulas (gastritis crónica atrófica [GCA], fig. 1)<sup>4-5</sup>. No se sabe cuáles son, exactamente, los mecanismos que determinan la evolución hacia uno u otro tipo de gastritis, aunque existen evidencias de que factores ambientales, bacterianos y del huésped pueden tener un papel importante.

### Gastritis crónica superficial no atrófica

La gastritis antral inducida por *H. pylori* se caracteriza por presentar distintos grados de daño epitelial con celularidad mixta compuesta por polimorfonucleares y células inflamatorias mononucleares, que se extienden hasta la lámina propia, y tejido linfoide asociado a mucosa (MALT), que se organiza en forma de folículos linfoides (normalmente ausentes en la mucosa gástrica no infectada por *H. pylori*)<sup>6</sup>. Los pacientes con GCNA secundaria a infección por *H. pylori* presentan, en su mayoría, una secreción basal y estimulada de gastrina (péptido estimulador de la secreción ácida gástrica) aumentada respecto a la observada en individuos no infectados. Esto se asocia a una inhibición en la secreción de somatostatina (péptico inhibidor de la secreción ácida gástrica)<sup>7,8</sup>. La suma de estos efectos resulta en un estado de hipersecreción ácida gástrica que parece depender del grado de inflamación.

### Gastritis crónica atrófica

Por mecanismos que aún no se han determinado con exactitud, entre el 1 y el 3% anual de los pacientes con GCNA infectados por *H. pylori* desarrollan una GCA<sup>9-11</sup>. Según su localización, se han identificado 3 formas evolutivas de GCA (tabla 1). Existe una buena co-

## Lectura rápida



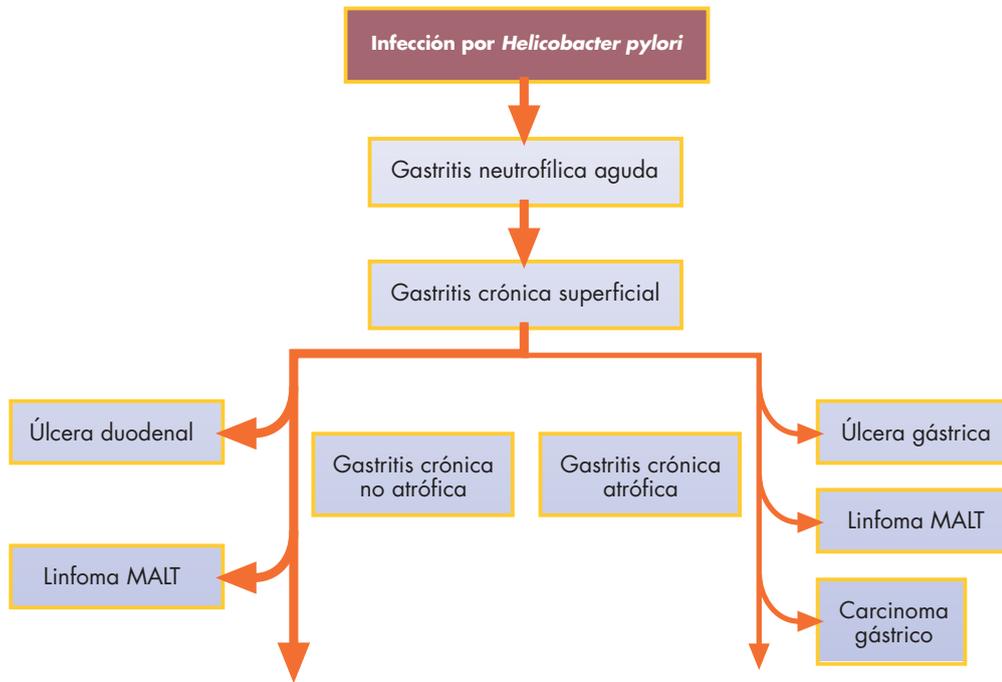
En la fase aguda de la infección, *H. pylori* produce una gastritis neutrofílica que suele cursar de forma asintomática o con una dispepsia leve y transitoria.

En contadas ocasiones la infección se resuelve de forma espontánea y en la mayoría casos persiste indefinidamente.

En su evolución hacia la cronicidad se han identificado 2 patrones topográficos bien diferenciados de gastritis asociada a infección por *H. pylori*: la gastritis crónica superficial no atrófica de predominio antral y la extensión difusa o multifocal de la inflamación hacia el cuerpo y fundus gástrico con atrofia gástrica y metaplasia intestinal.

Los pacientes con gastritis crónica superficial no atrófica secundaria a infección por *H. pylori* presentan, en su mayoría, una secreción basal y estimulada de gastrina aumentada asociada a una inhibición de la secreción de somatostatina. La suma de estos efectos resulta en un estado de hipersecreción ácida gástrica que parece depender del grado de inflamación.

Entre el 1 y el 3% de los pacientes con gastritis crónica superficial no atrófica infectados por *H. pylori* desarrollan cada año una gastritis crónica atrófica.



**Figura 1.** Evolución de la infección por *Helicobacter pylori*. La gran mayoría de pacientes infectados por *H. pylori* desarrollan una gastritis crónica superficial que sigue 2 patrones bien diferenciados. El primero corresponde al desarrollo de una gastritis crónica superficial no atrófica, de predominio antral, que se relaciona con el desarrollo de la úlcera duodenal y con el linfoma MALT. El segundo, menos frecuente, es el desarrollo de una gastritis atrófica y metaplasia intestinal que se asocia con el desarrollo de úlcera gástrica, linfoma MALT y carcinoma gástrico.

rrespondencia entre la localización predominante de la inflamación en la GCNA y el desarrollo posterior de GCA (p. ej., los pacientes con GCNA con lesión predominante en el antro tienden a desarrollar la GCA en la misma localización)<sup>12</sup>.

Sobre esta lesión se desarrolla con frecuencia una metaplasia intestinal (MI), lesión que consiste en la sustitución multifocal del epitelio gástrico por epitelio columnar intestinal. La MI es excepcional en sujetos que no son portadores de la infección por *H. pylori*. Sin embargo, dependiendo de la población estudiada, entre un 10 y un 60% de los adultos infectados presentan al menos algún foco de MI. Tanto la atrofia gástrica como la MI son lesiones que pueden revertir por efecto del tratamiento erradicador de la infección o, menos frecuentemente, de forma espontánea<sup>13</sup>. Dado que *H. pylori* no se adhiere al epitelio metaplásico intestinal, a medida que progresa la gastritis atrófica se reduce considerablemente la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica.

Histológicamente, se distinguen 2 tipos de MI gástrica, que tienen connotaciones pronósticas: a) la MI tipo intestino delgado o completa, que se caracteriza por la presencia de células caliciformes de vacuola única junto con células columnares de tipo absorptivo (en-

terocitos) con borde en cepillo bien diferenciado, que tiene buen pronóstico; también se caracteriza por secretar sialomucinas y puede revertir espontáneamente y la mucosa gástrica puede restituirse; y b) la MI tipo colónica o incompleta, que se caracteriza por una mayor distorsión de la arquitectura glandular y por la presencia de células columnares mucosecretoras con grandes vacuolas en el citoplasma; también se caracteriza por secretar preferentemente sulfomucinas<sup>14</sup>. Estudios longitudinales han demostrado una clara relación entre la aparición de MI colónica (incompleta) y el desarrollo del carcinoma gástrico de tipo intestinal (fig. 2), por lo que se considera una lesión preneoplásica.

**Tabla 1.** Formas evolutivas de gastritis crónica atrófica (GCA)

Tipos	Frecuencia relativa (%)
1. GCA difusa antral	46
2. GCA difusa del cuerpo gástrico	32
3. GCA multifocal del antro y cuerpo	22

## Lectura rápida

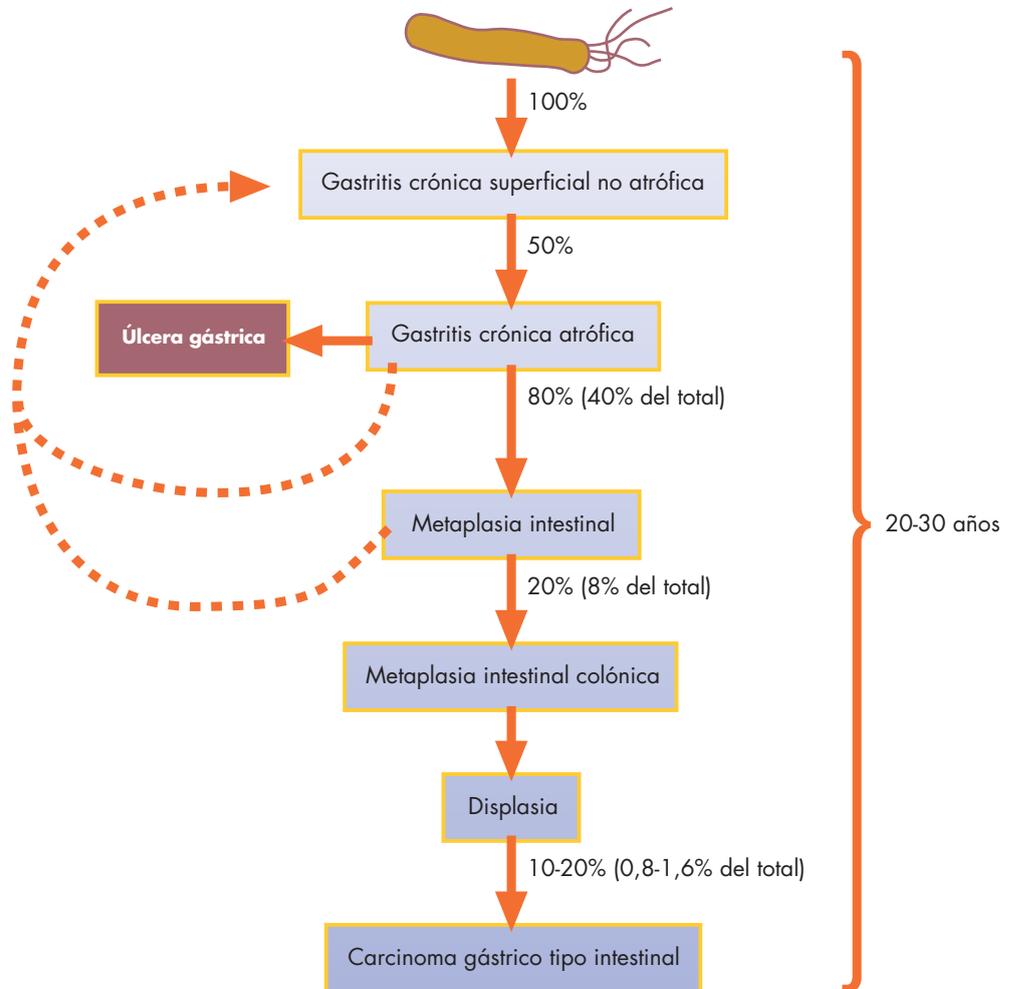


La gastritis crónica atrófica consiste en la destrucción de las glándulas gástricas asociada a focos de metaplasia intestinal.

Tanto la atrofia gástrica como la metaplasia intestinal son lesiones que pueden revertir por efecto del tratamiento erradicador de la infección o, menos frecuentemente, de forma espontánea.

Dado que *H. pylori* no se adhiere al epitelio metaplásico intestinal, a medida que progresa la gastritis atrófica se reduce considerablemente la presencia de la bacteria en la mucosa gástrica.

Histológicamente, se distinguen 2 tipos de metaplasia intestinal gástrica, que tienen connotaciones pronósticas: a) la metaplasia intestinal tipo intestino delgado o completa, caracterizada por la presencia de células caliciformes de vacuola única junto con células columnares de tipo absorptivo (enterocitos) con borde en cepillo bien diferenciado, que tiene buen pronóstico, y b) la metaplasia intestinal tipo colónica o incompleta, caracterizada por una mayor distorsión de la arquitectura glandular y por la presencia de células columnares mucosecretoras con grandes vacuolas en el citoplasma, que se ha relacionado con el desarrollo del carcinoma gástrico de tipo intestinal.



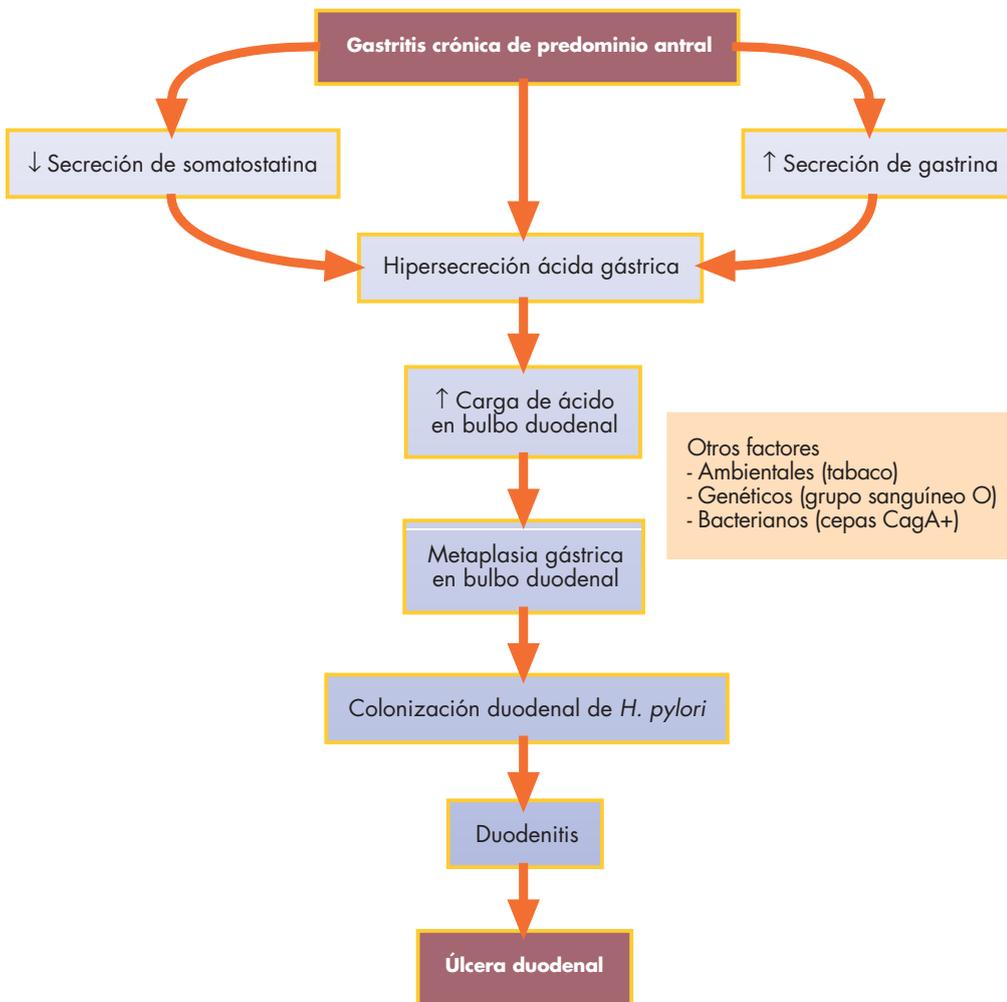
**Figura 2.** Evolución y factores asociados al desarrollo de úlcera gástrica y carcinoma intestinal en la infección por *H. pylori*. Aproximadamente el 1-3% anual de los pacientes con GCNA desarrolla una atrofia gástrica y metaplasia intestinal, lesiones que se asocian con hipoclorhidria y desarrollo de úlcera gástrica. Tanto la gastritis atrófica como la metaplasia intestinal son lesiones potencialmente reversibles. Con una expectativa de vida de 75 años, aproximadamente el 50% de la población infectada desarrolla una gastritis atrófica y un 20% (8% del total de la población infectada) presenta MI colónica y displasia. Aproximadamente el 10-20% de los que desarrollan una displasia grave acaba presentando un carcinoma gástrico de tipo intestinal, lo que representa entre un 0,8 y un 1,6% del total de la población infectada por *H. pylori*.

En pacientes con una GCA multifocal, la MI comienza alrededor de la incisura angular y se extiende en sentido proximal y distal en la pequeña curvatura gástrica. La MI en el *fundus* es predominantemente de tipo completo, mientras que en el antro suele ser mixta.

## Relación de *Helicobacter pylori* con la úlcera péptica

La relación inequívoca entre la infección por *H. pylori* y el desarrollo de úlcera péptica se estableció hace años teniendo en cuenta las siguientes observaciones:

- La prevalencia de la infección es superior al 90% en pacientes con úlcera duodenal y al 65-85% en pacientes con úlcera gástrica. En este último caso, si se excluye a los pacientes tratados con antiinflamatorios no esteroideos, la prevalencia de la infección por *H. pylori* supera también el 90%<sup>15,16</sup>.
- La infección por *H. pylori* ocurre antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas de la úlcera duodenal y, de hecho, se ha constatado la preexistencia de esta infección como un factor de riesgo para el desarrollo de úlcera péptica<sup>17</sup>.
- La erradicación de la infección conduce a la cicatrización de la úlcera y evita la recurrencia de la enfermedad en la mayoría (80-90%) de pacientes<sup>18,19</sup>.



**Figura 3.** Estadios evolutivos y factores asociados al desarrollo de úlcera secundaria a infección por *H. pylori*. En un subgrupo de pacientes con GCNA de predominio antral la infección por *H. pylori* se asocia a hipersecreción ácida, modulada por un aumento en la secreción de gastrina y una inhibición en la secreción de somatostatina. Esto produce un incremento de la carga de ácido duodenal y favorece el desarrollo de metaplasia gástrica bulbar y la colonización del duodeno por *H. pylori*. Finalmente, la hipersecreción ácida y el efecto de otros factores ambientales, genéticos y bacterianos pueden condicionar el desarrollo de duodenitis activa y úlcera duodenal.

Aún no se han podido determinar con exactitud las razones por las cuales tan sólo una sexta parte de los pacientes con infección por *H. pylori* desarrolla una úlcera péptica. Se ha estimado que menos del 20% de los pacientes con gastritis crónica por *H. pylori* presenta una úlcera péptica durante su vida. Esto sugiere que el desarrollo de una úlcera péptica en el curso de la infección por *H. pylori* está condicionado por la interacción de múltiples factores (fig. 3), entre los que se encuentran la susceptibilidad individual del huésped y la virulencia de las cepas bacterianas (véase el artículo sobre patogenicidad).

#### ***Helicobacter pylori* y úlcera duodenal**

Los pacientes con infección por *H. pylori* que desarrollan una úlcera duodenal son portadores, en su mayoría, de una GCNA de predo-

minio antral y tienen una mayor sensibilidad a la estimulación por gastrina, así como una reducción importante en la densidad de células antrales productoras de somatostatina, lo que condiciona un estado de hipersecreción ácida<sup>20,21</sup>. El aumento de la secreción ácida induce la aparición de metaplasia gástrica (MG) (células gástricas secretoras de mucosidad [MG]) en el epitelio de superficie duodenal, lo que favorece la migración de *H. pylori* desde el antro al duodeno<sup>22</sup>. La MG se localiza preferentemente en el bulbo duodenal y es más extensa en el varón que en la mujer, lo que se ha atribuido a la mayor capacidad secretora ácida en el sexo masculino. Esta lesión parece ser un mecanismo de defensa de la mucosa duodenal en respuesta a la sobrecarga de ácido y está presente también en otras enfermedades que cursan con hipersecreción ácida gástrica.

### Lectura rápida



En pacientes con una gastritis crónica atrófica multifocal, la metaplasia intestinal comienza alrededor de la incisura angular y se extiende en sentido proximal y distal a lo largo de la pequeña curvatura gástrica.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* es superior al 90% en pacientes con úlcera duodenal y al 65-85% en pacientes con úlcera gástrica.

La erradicación de la infección conduce a la cicatrización de la úlcera y evita la recurrencia de la enfermedad en la mayoría (80-90%) de pacientes.

Los pacientes con infección por *H. pylori* que desarrollan una úlcera duodenal son portadores en su mayoría de una gastritis crónica superficial no atrófica de predominio antral y tienen una mayor sensibilidad a la estimulación por gastrina, así como una reducción importante en la densidad de células antrales productoras de somatostatina, lo que condiciona un estado de hipersecreción ácida.

El aumento de la secreción ácida induce la aparición de metaplasia gástrica (células gástricas secretoras de mucosidad) en el epitelio de superficie duodenal, lo que favorece la migración de *H. pylori* desde el antro al duodeno.

La úlcera péptica gástrica asociada a infección por *H. pylori* se acompaña invariablemente de una gastritis progresiva multifocal con atrofia y metaplasia intestinal, que suele cursar con hipoclorhidria.



## Bibliografía recomendada

El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al. *H. pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-91.

*En este estudio se investiga el efecto de la infección por H. pylori sobre la secreción ácida. Los autores demuestran que los pacientes con úlcera duodenal infectados por H. pylori presentan un aumento significativo en la secreción ácida basal en comparación con los pacientes no infectados, constatan un marcado aumento en la respuesta ácida estimulada por gastrina y por el factor liberador de gastrina.*

Gibbons AH, Legon S, Walker MM, Ghatei M, Calam J. The effect of gastrin-releasing peptide on gastrin and somatostatin messenger RNAs in humans infected with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:1940-7.

*Estudio en el que se investigan los mecanismos que modulan las alteraciones en la secreción de gastrina y somatostatina en pacientes ulcerosos infectados por H. pylori y su relación con la secreción ácida gástrica. El hallazgo más interesante de este estudio fue que los pacientes ulcerosos infectados por H. pylori presentaban una respuesta anómala al estímulo con el péptido liberador de gastrina.*

Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.

*Los autores analizan una cohorte de individuos infectados y no infectados durante un período medio de 11,5 años. Demuestran que el desarrollo de gastritis atrófica y metaplasia intestinal fue significativamente superior en los pacientes infectados por H. pylori que en los no infectados. Los autores concluyen que H. pylori es un factor de riesgo para el desarrollo de estas lesiones.*

Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.

*Excelente revisión en la que se demuestra el efecto beneficioso del tratamiento erradicador de H. pylori en la reducción de la tasa de recidiva ulcerosa. Los autores evaluaron 14 estudios de pacientes con úlcera duodenal y 5 con úlcera gástrica. Los pacientes con úlcera duodenal o gástrica erradicadas presentaron una recidiva ulcerosa del 6 y el 4%, respectivamente, mientras que en los que no se les erradicó, la recidiva de úlcera duodenal o gástrica fue del 67 y del 59%, respectivamente.*

La GCNA secundaria a *H. pylori* y la MG duodenal se asocian invariablemente a una duodenitis crónica activa<sup>23</sup>. Tras el daño epitelial inicial las células lesionadas son sustituidas por células metaplásicas, por lo que aumenta el área disponible para la colonización por *H. pylori*. Se ha sugerido que la inflamación y el contacto de diferentes tipos de epitelio hacen que la mucosa duodenal sea más susceptible al daño por el ácido, y favorezca el desarrollo de una úlcera<sup>24</sup>. Además, cualquier factor capaz de aumentar la carga duodenal de ácido, como por ejemplo el tabaco, un potente inhibidor de la secreción duodenal y pancreática de bicarbonato, puede propiciar la colonización bulbar por *H. pylori*. Por el contrario, la inhibición de la secreción ácida gástrica con fármacos antisecretores, la retirada del tabaco o de cualquier otro factor que aumente el pH duodenal, contribuyen a inhibir el crecimiento de *H. pylori* y favorecen la curación de la úlcera duodenal.

### *Helicobacter pylori* y úlcera gástrica

La úlcera péptica gástrica asociada a infección por *H. pylori* se acompaña invariablemente de una gastritis progresiva multifocal con atrofia y metaplasia intestinal, que suele cursar con hipoclorhidria. Esta lesión se produce en la mayoría de casos en la pequeña curvatura gástrica y preferentemente en la proximidad de la incisura angular, en la transición de la mucosa antral a la mucosa oxíntica. No se sabe exactamente cuál es el mecanismo por el cual la úlcera gástrica se produce en esta localización. Es posible que pueda atribuirse a que el máximo grado de atrofia y metaplasia intestinal se encuentra en la incisura angular<sup>25</sup>.

## Bibliografía

 [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, et al. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1991;114:662-3.
- Shuto R, Fujioka T, Kubota T, et al. Experimental gastritis induced by *Helicobacter pylori* in Japanese monkeys. *Infect Immun* 1993;61:933-9.
- Harford WV, Barnett C, Lee E, Pérez-Pérez G, Blaser MJ, Peterson WL. Acute gastritis with hypochlorhydria: report of 35 cases with long term follow up. *Gut* 2000;47:467-72.
- Genta RM, Hamner HR, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Human Pathol* 1993;24:577-83.
- Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992;102:1575-82.
- Tarnasky PR, Kovacs TO, Szymik B, Walsh JH. Asymptomatic *H. pylori* infection impairs pH inhibition of gastrin and acid secretion during second hour of peptone meal stimulation. *Dig Dis Sci* 1993;38:1681-7.
- Gibbons AH, Legon S, Walker MM, Ghatei M, Calam J. The effect of gastrin-releasing peptide on gastrin and somatostatin messenger RNAs in humans infected with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1997;112:1940-7.
- Milutinovic AS, Todorovic V, Milosavljevic T, Micev M, Spuran M, Drndarevic N. Somatostatin and D cells in patients with gastritis in the course of *Helicobacter pylori* eradication: a six-month, follow-up study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:755-66.
- Kuipers EJ, Uytendaele AM, Pena AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, et al. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. *Lancet* 1995;345:1525-8.
- Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontana E, Zarama G, Tannenbaum S, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. *Cancer Res* 1990;50:4737-40.
- Villako K, Kekki M, Maaroos HI, Sipponen P, Uibo R, Tammur R, et al. A. Chronic gastritis: progression of inflammation and atrophy in a six-year endoscopic follow-up of a random sample of 142 Estonian urban subjects. *Scand J Gastroenterol* 1991;186(Suppl):135-41.
- Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83:504-9.
- Hojo M, Miwa H, Ohkusa R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1923-32.
- Filipe MI, Muñoz N, Matko I, Kato I, Pompe-Kim V, Jutersek A, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* 1994;57:324-9.
- Tytgat GN, Noach LA, Rauws EA. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:127-39.
- Kuipers EJ. *H. pylori* and peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9(Suppl 2):59-69.
- Leoci C, Ierardi E, Chiloiro M, Piccoli E, Di Matteo G, Misciagna G, et al. Incidence and risk factors of duodenal ulcer. A retrospective cohort study. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:99:104-9.
- Hopkins RJ, Girardi LS, Turney EA. Relationship between *Helicobacter pylori* eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996;110:1244-52.
- Penston JG. Clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:469-86.
- El-Omar EM, Penman ID, Ardill JES, et al. *H. pylori* infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology* 1995;109:681-91.
- Moss SF, Legon S, Bishop AE, Polak JM, Calam J. Effect of *H. pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *Lancet* 1992;340:930-2.
- Kreuning J, vd Wal AM, Kuiper G, Lindeman J. Chronic non-specific duodenitis: a multiple biopsy study of the duodenal bulb in health and disease. *Scand J Gastroenterol Sppl* 1989;167:16-20.
- Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987;40:841-8.
- Graham DY. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989;96:615-25.
- Stemmermann GN. Intestinal metaplasia of the stomach: a status report. *Cancer* 1994;74:556-64.