



## PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

# La mucosa gástrica como estructura diana de agresiones proinflamatorias persistentes: modelos patogénicos de gastritis crónica

Paloma Sánchez-Fayos Calabuig\*, M. Jesús Martín Relloso y Juan Carlos Porres Cubero

Servicio de Aparato Digestivo, Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, España

Recibido el 28 de abril de 2008; aceptado el 5 de mayo de 2008

### PALABRAS CLAVE

Gastritis crónica;  
*Helicobacter pylori*;  
Antiinflamatorios no  
esteroideos;  
Gastritis crónica  
autoinmune

### Resumen

Son numerosas las circunstancias etiológicas capaces de producir daño y regeneración del epitelio gástrico (gastropatías erosivas) y/o inflamación histológica de su mucosa (gastritis aguda o crónica). Después de recordar la morfología habitual de las llamadas gastritis crónicas, los autores han intentado identificar el perfil biológico de los principales modelos patogénicos de dichas gastritis. El primero, y con mucho el más frecuente, está asociado a la infección por *Helicobacter pylori*, germen que, sin atravesar el epitelio mucoso, provoca una reacción inmune que, aunque es incapaz de eliminarlo, contribuye a la lesión inflamatoria que aquél provoca en la mucosa. El segundo modelo, mucho menos frecuente, es el responsable de una gastritis progresivamente atrófica, a través de un mecanismo autoinmune humoral y celular. En tercer lugar podemos citar un conjunto de modelos definidos por el peculiar perfil citohistológico de la inflamación (gastritis granulomatosa, linfocítica o eosinofílica), hecho que sugiere vías patogénicas similares para cada una de estas raras formas morfológicas de gastritis. Por último, hay un modelo que está situado en la frontera del tema de esta revisión, que es el que provoca algunas gastropatías químicas (reflujo biliar, toma de antiinflamatorios no esteroideos, etc.), con mínima expresión inflamatoria celular, es decir, con gastritis mínima. Para comprender mejor el contenido de este trabajo, se recuerda brevemente la histología funcional de la pared gástrica y los mecanismos defensivos de su integridad, en condiciones fisiológicas.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palomasanchezfayos@wanadoo.es (P. Sánchez-Fayos Calabuig).

**KEYWORDS**

Chronic gastritis;  
*Helicobacter pylori*;  
NSAIDs;  
Autoimmune chronic  
gastritis

**Gastric mucosa as a target of persistent proinflammatory aggression: pathogenic models of chronic gastritis****Abstract**

There are several causes of damage and regeneration of the gastric epithelium (erosive gastropathy) and/or histological inflammation of the gastric mucosa (acute or chronic gastritis). After outlining the usual morphology of chronic gastritis, the authors attempt to identify the biological profile of the main pathogenic models. The first, and by far the most frequent, is the model associated with *Helicobacter pylori*, which, without crossing the mucosal epithelium, provokes an immune reaction. Although incapable of eradicating this bacterium, this immune reaction contributes to the inflammatory lesion provoked by *H. pylori* in the mucosa. The second—and much less frequent—model is that causing progressive atrophic gastritis through a humoral and cellular autoimmune mechanism. In third place are a group of models defined by a peculiar cytohistologic pattern of inflammation (granulomatous, lymphocytic or eosinophilic gastritis), suggesting similar pathogenic mechanisms for each of these rare morphological forms of gastritis. Lastly, there is a model barely fitting within the scope of this review, which is that provoking chemical gastropathies (bile reflux, NSAIDs, etc.) with minimal cellular inflammation, i.e., minimal gastritis. To aid understanding of the article, the authors provide a brief outline of the functional histology of the gastric wall and the mechanisms defending its integrity in physiological conditions.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La pared gástrica puede sufrir, durante toda la vida, el impacto de numerosas circunstancias etiológicas capaces de provocar daño y regeneración de su epitelio (gastropatías erosivas) e inflamación histológica de su mucosa (gastritis aguda o crónica)<sup>1,2</sup>.

Algunas de estas lesiones son de naturaleza microbiana, tal como ocurre sobre todo con la infección por *Helicobacter pylori* en una gran parte de la población, y raras veces con otros procesos infecciosos (bacterianos, víricos, parasitarios, etc.), sobre todo en sujetos inmunodeficientes. Otras lesiones son de naturaleza inmunopática (autoinmune o inmunoalérgica). Además, una tercera familia de agentes gastrolesivos son de naturaleza química, tal como ocurre con los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), o el efecto conjunto de la bilis y las enzimas pancreáticas, en el curso de un reflujo duodenogástrico persistente.

Contemplando el problema desde otra perspectiva, algunas de estas lesiones actúan exclusivamente desde la luz de la cavidad gástrica, como ocurre con la infección por *H. pylori*. Por el contrario, otras lo hacen desde la circulación sanguínea, como en el caso de la enfermedad autoinmune de la mucosa oxíntica. Además, algunos agentes, como los AINE, lo hacen a la vez desde la vertiente exógena (intraluminal) y endógena (sistémica) de la pared gástrica.

Por último, atendiendo a los daños que causan estas lesiones, algunas de ellas, como las provocadas por los AINE y ciertas sustancias químicas, parecen comportarse como agentes irritantes gastrolesivos con daño preferentemente epitelial y poca repercusión inflamatoria celular en la mucosa. Éste es el motivo por el que algunos autores han elegido para estas lesiones el término poco comprometido

de «gastropatías erosivas». Por el contrario, otras lesiones, como las que provoca la infección por *H. pylori* y la enfermedad autoinmune de la mucosa gástrica, originan daños persistentes, en forma de gastritis histológicamente crónica con posible evolución atrófica de sus estructuras glandulares—sobre todo la segunda—y, en ocasiones, una transformación metaplásica intestinal de su epitelio, con cierto riesgo oncogénico.

El propósito de este trabajo es revisar, a la luz de los conocimientos actuales, los modelos patogénicos que explican la realización de la mayoría de las gastritis crónicas consideradas en las distintas clasificaciones al uso<sup>2-6</sup>. Para comprender mejor este argumento recordaremos previamente, y de manera breve, la histología funcional de la pared gástrica y los mecanismos que activa nuestra economía para defender su integridad histológica y funcional.

**Histología funcional de la mucosa gástrica****Perfil histológico de la pared gástrica**

La pared del estómago—como la pared del resto del tubo digestivo—se distribuye en 4 capas estructurales superpuestas: a) la mucosa, compuesta por el epitelio, la membrana basal y la lámina propia; b) la submucosa, por la que se despliega la rica circulación capilar de la pared gástrica, separada de la anterior por la fina frontera de la muscularis mucosae; c) la capa muscular, integrada por un manojo multidireccional de fibras lisas, y d) la capa serosa, que no es más que una dependencia del peritoneo visceral<sup>7</sup>.

La capa mucosa, a su vez, se encuentra salpicada por numerosas fositas microscópicas (foveolas), cada una de las

cuales se ramifica en 4 o 5 glándulas gástricas. Este hecho implica la existencia de dos tipos diferentes de epitelio gástrico. Por una parte, el epitelio superficial formado por células columnares, encargadas de la secreción de moco y bicarbonato y, por otra, el epitelio glandular, de situación intrafoveolar, cuya composición celular varía según la localización de dichas glándulas en el estómago. Así, el 75% de las glándulas gástricas se localiza en la mucosa oxíntica (fundus y cuerpo gástrico), otro 20% de ellas ocupa el segmento antropilórico y el 5% restante se localiza en la región cardial.

Las glándulas oxínticas —con mucho las más abundantes— están formadas por 4 tipos de células. Por una parte, las células mucosas situadas fundamentalmente en el cuello glandular, donde se mezclan, sin solución de continuidad, con el epitelio superficial gástrico. Por otra parte, se encuentran las llamadas células parietales secretoras del ácido clorhídrico (ClH) y también del factor intrínseco (necesario para la absorción ileal de la vitamina B<sub>12</sub>), situadas preferentemente en el cuerpo glandular. En tercer lugar, se encuentran las células principales, 20 veces más frecuentes que las anteriores, sobre todo localizadas en el fondo glandular, y secretoras del pepsinógeno. Por último, salpicando el epitelio glandular, se localizan las células endocrinas, que segregan aminas bioactivas y péptidos hormonales, y forman parte del sistema neuroendocrino difuso, distribuidas ampliamente como células enterocromafín-símiles (EC-s), células secretoras de gastrina (células G), células secretoras de somatostatina (células D), etc.

A su vez, las escasas glándulas de localización cardial están formadas fundamentalmente por células secretoras de moco, junto con aisladas células parietales, principales y endocrinas (EC-s). Algo parecido ocurre con las glándulas antropilóricas, formadas principalmente por células mucosas, células endocrinas (células G y células D), junto con aisladas células secretoras de ClH (parietales) y pepsinógeno (principales).

### Modulación funcional de la secreción acidopéptica

La secreción ácida (ClH) que llevan a cabo las células principales de las glándulas gástricas en los canalículos secretores de éstas, corre a cargo de la actividad de la bomba enzimática adenosín-trifosfatasa hidrógeno/potasio (ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>). Estas células parietales disponen, a su vez, de receptores membranarios específicos para recoger y transmitir estímulos hormonales de naturaleza paracrina, endocrina o neurocrina, capaces de estimular la secreción de ClH<sup>7</sup>.

Entre estos estímulos se encuentran los aportados por: a) la gastrina segregada por las células G del antro pilórico, y recogidos por el receptor colecistocinina B, y b) la histamina, segregada por las células EC-s de la mucosa oxíntica, que actúa sobre los receptores H<sub>2</sub> de las células parietales vecinas, y la acetilcolina, liberada por las terminaciones nerviosas del neumogástrico (vago), recogida por el receptor muscarínico M<sub>3</sub>. Todos estos péptidos de acción hormonal actúan a través de modificaciones del Ca<sup>++</sup> citosólico y del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), como segundo mensajero dirigido sobre la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>.

Por el contrario, hay otros péptidos hormonales que frenan la secreción ácida de las células parietales, como la somatostatina segregada por las células D gástricas y la secretina procedente de las células S intestinales. Así, la somatostatina liberada por las células D antrales actúa sobre las células G adyacentes, frenando la secreción de gastrina, y la misma somatostatina, segregada por las células D fúndicas, inhibe la producción de histamina por parte de las células EC-s vecinas.

El otro gran componente de la secreción acidopéptica es, sin duda, el pepsinógeno. Se trata, en realidad, de una familia de 5 isoformas de una proteína inactiva, segregada por las células principales de las glándulas gástricas, convertida en enzima funcionalmente activa, la pepsina, gracias al pH ácido de la cavidad gástrica<sup>7</sup>.

Los moduladores de la secreción del pepsinógeno, por parte de aquellas células, son los mismos que estimulan la secreción de ClH, es decir, la gastrina, la histamina, la acetilcolina y los factores de crecimiento transformador alfa (TGF- $\alpha$ ), epitelial (EGF) y fibroblástico (FGF). Por el contrario, la somatostatina y la secretina actúan como inhibidores de dicha secreción.

### Líneas defensivas de la mucosa gástrica

La mucosa gástrica soporta, en condiciones normales o patológicas, numerosas agresiones de origen diverso. Para tratar de evitar o amortiguar este riesgo, nuestra economía ha montado un complejo sistema a lo ancho de tres líneas defensivas de localización preepitelial, epitelial y subepitelial<sup>2,7,8</sup>:

1. La línea preepitelial está formada por un gel de moco y bicarbonato, que constituye una barrera de unos 200  $\mu$ m de espesor, y defiende a la membrana celular de dicho epitelio del efecto corrosivo que ejerce sobre ella la secreción ácida gástrica, con una elevadísima concentración de hidrogeniones (H<sup>+</sup>). Este gel permite mantener un gradiente de acidez que oscila entre un pH de 1–2 en la superficie intraluminal de esta capa y de 6–7 en la superficie epitelial. Ambos componentes son segregados por las células epiteliales superficiales de la mucosa gástrica e impiden la retrodifusión lesiva de H<sup>+</sup> sobre la propia pared epitelial. Es probable que este efecto protector sea la consecuencia de la acción sinérgica de ambos componentes, por lo que el moco sirve de soporte al bicarbonato impidiendo su dilución y difusión. De esta manera, este bicarbonato quedaría fijado en la superficie epitelial garantizando un pH neutro.
2. La segunda línea defensiva la forma el propio epitelio de la mucosa gástrica, tanto superficial como glandular, gracias a tres factores fundamentales. En primer lugar, la especial resistencia de dicho epitelio desempeña un importante papel protector, tanto en su membrana semipermeable intraluminal como en sus conexiones laterales intercelulares. Es posible que esta resistencia se deba en parte a la lámina hidrofóbica que forman los fosfolípidos membranarios de dichas células. En segundo lugar, en esta línea defensiva, también ejerce un papel importante la notable capacidad de reparación de la que goza este epitelio al ser lesionado. Si la lesión

es discreta, dicha reparación puede realizarse con un simple «deslizamiento» de las células epiteliales vecinas para recubrir rápidamente la zona «descascarillada». Por el contrario, ante lesiones más graves, es necesario incrementar la capacidad proliferativa del compartimiento matriz del epitelio gástrico. Para ambas situaciones, se requiere la colaboración de algunos factores de crecimiento, como el EGF, el FGF y el TGF- $\alpha$ , además de un estímulo a la neovascularización dirigido por el factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF).

En tercer lugar, a partir de los fosfolípidos membranaarios del epitelio gástrico —y gracias a la acción de la fosfolipasa A— se origina el ácido araquidónico que, bajo el efecto enzimático de la ciclooxigenasa 1 (COX-1), enzima abundante en las células gástricas, se originan diversas prostaglandinas (PG-D2, PG-E2, PG-F2, PG-G2 y PG-I2), que se consideran hormonas de acción local capaces de mejorar la resistencia epitelial a la acción ácida, estimulando la síntesis de fosfolípidos membranaarios, favoreciendo la reepitelización, activando la secreción de moco y bicarbonato, y modulando el flujo sanguíneo, según las necesidades de cada momento.

3. La tercera línea defensiva de la mucosa gástrica se sitúa en los espacios subepiteliales ocupados por la lámina propia interglandular y la submucosa, por donde se distribuye la microcirculación local y los leucocitos que por ella se mueven. Por este rico lecho vascular circulan el bicarbonato que necesitan las células mucosas para neutralizar la acidez gástrica, el oxígeno y los micronutrientes necesarios para su gestión metabólica (glucosa, ATP, etc.), así como la población leucocitaria necesaria para su defensa.

## Gastritis crónica y sus modelos de realización

No hay ninguna duda, hoy en día, de que el concepto de gastritis crónica viene avalado por una especial imagen histológica con poca relación con la sintomatología clínica —con frecuencia inexistente hasta que surgen las complicaciones— o con la imagen endoscópica —habitualmente poco expresiva—, aunque en las modernas clasificaciones se busque un enfoque no multidisciplinario de este concepto<sup>3-5</sup>.

Sentada esta afirmación, recordaremos que el perfil histológico de una gastritis crónica, en general, viene definido por una infiltración persistente de la mucosa, extensible a veces a otras capas de la pared gástrica, por elementos mononucleados inflamatorios (más de 5 células por campo de 40 aumentos). Estos elementos pertenecen al sistema mononuclear fagocítico (histiocitos y macrófagos) y, sobre todo, al sistema linfoide (linfocitos B y T, células plasmáticas, etc.), dispersos o agrupados en nexos histiocitarios o linfoides. Ocasionalmente, se puede apreciar una evidente linfocitosis intraepitelial (más de 5 linfocitos por cada 100 células epiteliales). También es posible encontrar, en ciertas formas de gastritis, una tasa variable de otras células residentes en la mucosa gástrica, con capacidad reactiva (eosinófilos, mastocitos, fibroblastos, etc.). Por último, conviene señalar que la presencia de neutrófilos, entre la celularidad inflamatoria de una gastritis crónica, suele ser escasa, aunque pueden estar presentes en

concepto de «lesión activa persistente» y no de «lesión cronológicamente aguda».

Cuando se repasan los tipos fundamentales de gastritis crónicas que se observan en la patología humana<sup>5,6</sup> se llega a la conclusión de que la inmensa mayoría de ellas se fragua a través de varios modelos patogénicos, de los que hablaremos en los próximos apartados de esta revisión:

1. El primero de ellos —con mucho el más frecuente— viene definido por la acción de un germen, como *H. pylori*, que coloniza la superficie epitelial gástrica sin llegar a atravesarla, y la reacción frente a él de un sistema inmune local incapaz de erradicarlo.
2. El segundo modelo está caracterizado por una indudable agresión autoinmune (humoral y celular) frente a proteínas contenidas o segregadas por las células parietales de las glándulas de la mucosa oxíntica, con una clara tendencia evolutiva a la atrofia mucosa y a la metaplasia intestinal de ésta, con cierto riesgo oncogénico.
3. En tercer lugar, se encuentra un conjunto de modelos caracterizados por un dibujo citohistológico peculiar de la inflamación gástrica. Éste es el caso de las llamadas gastritis granulomatosas, linfocítica y eosinofílica. La coincidencia morfológica de la inflamación hace sospechar que las diversas circunstancias etiológicas que parecen originar cada uno de estos modelos discurren por vías patogénicas similares en cada uno de ellos.
4. Por último —y con carácter marginal— se podría aceptar con ciertas dudas un último modelo que, aunque es responsable de claras lesiones gastroerosivas (gastropatías), suele producir poco componente celular inflamatorio (gastritis). Nos referimos al que protagoniza el amplio grupo de fármacos conocidos como AINE, que actúan contra la mucosa gástrica a través de un esquema patogénico bidireccional, desde la luz de la cavidad gástrica, al ser ingeridos, y desde la circulación sistémica, después de absorberse en el intestino. También cabría citar en este grupo de gastropatías químicas la irrogada, sobre la mucosa gástrica, por la acción de un reflujo duodenogástrico persistente, en la que el factor lesivo más importante son los componentes de la bilis y, en menor grado, algunas enzimas pancreáticas (pepsinógeno).

## Gastritis crónica por *H. pylori*

Un primer modelo de gastritis crónica —único en su género— es el que provoca la infección por *H. pylori*, un germen excepcional capaz de vivir cómodamente, durante años, en un medio tan hostil como es el estómago<sup>9,10</sup>. Como veremos a continuación, la inflamación crónica de la mucosa gástrica es la consecuencia de la acción de un germen que apenas se atreve a cruzar la barrera epitelial y la reacción de los sistemas inmunes locales (innato y adquirido) del huésped.

## Resumen histórico

Aunque desde finales del siglo XIX se conocía la presencia esporádica de microorganismos de apariencia espiral en el estómago de algunos animales y también del hombre, fue en

1983 cuando los investigadores australianos Warren y Marshall comunicaron la constante asociación, aparentemente causal, entre un germen capaz de colonizar la superficie intraluminal de la mucosa gástrica y una gastritis crónica subyacente<sup>11</sup>. Al año siguiente, estos mismos autores ampliaron el presunto potencial etiológico de este microorganismo a la úlcera péptica<sup>12</sup> y, en una investigación clínica audaz, comprobaron que los postulados de Koch para hacer responsable a este germen de dichos procesos gastroduodenales se cumplían de manera convincente<sup>13</sup>. Esta bacteria fue denominada inicialmente como *Campylobacter pylori* y, poco después, recibió la denominación actual de *H. pylori*.

No tardó mucho tiempo para que se descubriese, en investigaciones epidemiológicas y experimentales, que esta infección, en forma de gastritis crónica activa, propiciaba la aparición de adenocarcinomas gástricos distales y, en menor grado, de linfomas no hodgkinianos (LNH) gástricos de células B tipo MALT<sup>9,14-18</sup>. Estos últimos hallazgos inclinaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 1994, a considerar *H. pylori* como un carcinógeno de clase I<sup>19</sup>. Finalmente, Warren y Marshall recibieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2005.

## Microbiología

*H. pylori* es una bacteria gramnegativa, curvilínea y fagelada, cuyos huéspedes fundamentales son el hombre y otros primates no humanos. El genoma de este germen acumula más de un millón de pares de bases capaces de estructurarse en varios centenares de genes que codifican la síntesis de numerosas proteínas, muchas de ellas necesarias para la supervivencia de este germen, en un medio tan adverso como es la cavidad gástrica, y otras claramente protagonistas de su patogenicidad<sup>9,20</sup>. Se trata de una bacteria cuyo genoma, dotado de una gran plasticidad, se encuentra en continua transformación mutacional.

## Epidemiología

La colonización gástrica por *H. pylori* —un hecho biológicamente excepcional— provoca una de las infecciones bacterianas crónicas más frecuentes del ser humano, sino la que más, ya que podría suponer más de la mitad de ellas. La prevalencia de dicha infección varía según el grado de desarrollo de los países en los que se asienta. Así, en los países industrializados, la prevalencia actual, en continuo descenso, podría alcanzar el 20–40% de la población, mientras que en los países subdesarrollados puede llegar al 60–80%. A su vez, dentro de cada país, la mayor prevalencia se detecta en el segmento de la población con un nivel socioeconómico más bajo<sup>9,10,21</sup>. La transmisión de esta infección suele hacerse en la infancia, sobre todo por vía fecooral, a la que hay que añadir, en las áreas geográficas más deprimidas, la transmisión a través de aguas contaminadas.

## Proteínas de autodefensa bacteriana

*H. pylori* dispone de una serie de proteínas codificadas por su amplio grupo de genes, que garantizan su resistencia al

medio ácido, su movilidad dentro del gel de moco y bicarbonato que barniza el epitelio, su adhesión a la membrana epitelial gástrica, etc.<sup>9,10,22-25</sup>.

Para cumplir todas estas funciones, este germen cuenta con una serie de enzimas, entre las que destaca la ureasa, capaz de hidrolizar la urea intragástrica para generar dióxido de carbono y amoníaco, con lo que se eleva el pH del medio, haciendo más fácil la viabilidad bacteriana. También produce arginasa, que hidroliza la arginina y la convierte en ornitina y urea, sustrato esta última de la citada ureasa. Además, este germen dispone de otras enzimas productoras de urea, como las amidasas, que hidrolizan las amidas de cadena corta para producir amoníaco, con lo que se contribuye a la viabilidad bacteriana, en un medio menos ácido y otras proteínas, como la flagelina, que dirige los movimientos de los flagelos polares y la familia de las adhesinas (Bab A y Sap A, entre otras), que facilitan la unión de esta bacteria a ciertos antígenos (Ag) del grupo sanguíneo Lewis (Le<sup>b</sup> y Le<sup>x</sup>, respectivamente), también presentes en el epitelio gástrico.

## Moléculas patogénicamente efectoras

Junto con las anteriores proteínas que velan por la supervivencia y la adecuada colonización bacteriana sobre la superficie del epitelio gástrico, otras parecen desempeñar un papel importante en la patogenicidad de la infección<sup>9,22-29</sup>.

1. Así, *H. pylori*, como todas las bacterias gramnegativas, presenta en su envoltura lipopolisacáridos (LPS) que, al menos en teoría, se comportan como endotoxinas, aunque parece que el papel patogénico de éstos en la infección por *H. pylori* es sensiblemente inferior al de otras enterobacterias gramnegativas (p. ej., *Escherichia coli*). De todas maneras, algún efecto lesivo ejercen sobre la integridad del epitelio gástrico al inhibir la síntesis de mucina, estimular la secreción de pepsinógeno y, quizá también, al provocar un cierto grado de activación de macrófagos locales a través de receptores membranaarios de la familia de las proteínas *Toll-like* y receptores citosólicos de la familia de las proteínas Nod<sup>22-25</sup>.
2. Además, algo más del 50% de las cepas de *H. pylori* produce una proteína, la citoxina vacuolizante A (VacA), que es capaz de provocar, como indica su nombre, la vacuolización de las células epiteliales gástricas, al menos in vitro, y una clara lesión de éstas in vivo, lo que facilita la rotura de la barrera epitelial<sup>24,25</sup>. Hay una cierta evidencia de que el gen *VacA* lo tienen prácticamente todas las cepas de *H. pylori*, aunque sólo en la mitad de ellas se expresa con la síntesis de una citotoxina madura y agresiva. Igualmente, parece que las cepas que gozan de la expresión fenotípica de esta citotoxina muestran una mayor agresividad en la evolución patológica de la gastritis.
3. Por otra parte, la mayoría de las cepas de *H. pylori* poseen, entre su amplio genoma, un fragmento de 37.000 pares de bases, denominado «isla de patogeneidad *cag*» (*cag-pai*), que engloba casi una treintena de genes. Estos genes codifican la síntesis de la citotoxina *cagA* y de otras

proteínas implicadas en el ensamblaje de un aparato secretor, capaz de inyectar aquella citotoxina en el interior de las células epiteliales gástricas sobre las que descansa el germen<sup>25-27</sup>. La proteína cagA, una vez transportada al interior de las células epiteliales, se fosforiliza y liga a la tirosin-fosfatasa-SHP2, es capaz de activar el factor nuclear kappa-B y, con ello, estimular la síntesis y la secreción de algunas citocinas, como la interleucina 8 (IL-8), el péptido activador de los neutrófilos, etc., responsables de la atracción local de estos leucocitos desde los capilares que riegan la lámina propia de la mucosa.

Las cepas de *H. pylori* cagA-positivas son más frecuentes en Asia (90%) que en los países occidentales (60-80%), y gozan de una mayor capacidad inflamatoria que las cepas cagA-negativas, lo que implica un riesgo mayor de desarrollar enfermedad ulceropéptica y adenocarcinoma gástrico.

## Respuesta inmunológica del huésped

Frente a la acción patogénica de *H. pylori*, a través de sus moléculas efectores (cagA, VacA, LPS, etc.), el huésped que sufre su infección gástrica desarrolla una clara respuesta, tanto del sistema inmune innato como del sistema inmune adquirido (celular y humoral). Esta respuesta, o reacción, tiene dos rasgos biológicos muy peculiares: a) dicha respuesta es ineficaz, desde el punto de vista bactericida, y b) tal reacción ejerce un papel importante en la cronicación de la gastritis activa que protagoniza este germen<sup>9,23-25,30-32</sup>.

La difícil aproximación de las moléculas bacterianas de *H. pylori* a las células del sistema inmune innato (macrófagos y células dendríticas), de localización subepitelial, produce en éstas una respuesta secretora de citocinas proinflamatorias, como IL-1, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), que reclutan neutrófilos y monocitos desde los capilares de la mucosa y, con ello, la liberación de radicales tóxicos de oxígeno (anión superóxido y radical hidroxilo), hecho que propicia la apoptosis epitelial. Asimismo, las células del sistema inmune innato liberan citocinas inmunoreguladoras, como IL-12 e IL-18, cuyo efecto sobre los linfocitos T (LT) comentaremos más adelante.

El daño epitelial, su destrucción y regeneración, junto con la incorporación acusada de neutrófilos a la lámina propia, son los rasgos citológicos característicos de la fase aguda inicial de esta infección, de la que disponemos de muy poca experiencia histológica.

Al mismo tiempo, se va activando localmente la expresión de una serie de moléculas de adhesión vascular celular (VCAM-1) e intercelular (ICAM-1), que facilitan la extravasación linfocitaria, hecho que ocurre a los pocos días de la infección por *H. pylori* y propicia la infiltración dispersa de células linfoides en la mucosa. A las pocas semanas se van formando los primeros agregados celulares que terminan perfilando el patrón histológico de la llamada «gastritis folicular», característica de la fase crónica de esta infección<sup>33</sup>.

La aportación de Ag microbianos a los linfocitos del sistema inmune adquirido la realizan fundamentalmente las células dendríticas subepiteliales, quizá también los macró-

fagos locales y, por supuesto, las propias células epiteliales gástricas. Todas ellas, tras la infección por *H. pylori*, expresan al máximo los Ag membranarios de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (DP, DQ y DR). Los receptores fundamentales de la información antigénica son los LT colaboradores (helper) CD4<sup>+</sup>, vírgenes de todo contacto antigénico previo, es decir, linfocitos THo.

Se sabe que frente a cualquier infección bacteriana, nuestra economía suele desarrollar una respuesta inmune específica, dirigida fundamentalmente por dos sublíneas operativas de LT-CD4<sup>+</sup>, a saber, las variantes TH-1 y TH-2. La subpoblación TH-1 es la dominante en las infecciones por gérmenes de crecimiento intracelular y segregan preferentemente citocinas proinflamatorias, como IL-2, TNF- $\alpha$  e interferón gamma (INF- $\gamma$ ). Por el contrario, la subpoblación TH-2 es la dominante en el curso de infecciones bacterianas de crecimiento extracelular y se acompaña de la secreción de ciertas citocinas, como IL-4, IL-5 e IL-13, que, entre otras acciones, favorece las respuestas inmunes humorales.

Dado que la infección por *H. pylori* es de localización extracelular, cabría esperar que la respuesta inmune específica fuera de la sublínea TH-2, cosa que no es así, ya que en la mucosa inflamada por esta infección predomina la citocina INF- $\gamma$ , propia de las células TH-1, en lugar de IL-4 e IL-5, propias de la sublínea TH-2.

A partir de estudios experimentales, se sabe que las células TH-1 generan citocinas que promueven las gastritis crónicas, mientras que las células TH-2 protegen la mucosa gástrica de la inflamación, lo que inclina a pensar que la infiltración celular TH-1 en la mucosa gástrica de los seres humanos infectados por *H. pylori* debe desempeñar algún papel en la aparición de las gastritis crónicas activas secundarias a esta infección<sup>30-32</sup>.

La presencia de LT supresores (CD8<sup>+</sup>) en el tejido mucoso de esta gastritis es escasa, y su localización intraepitelial preferente hace sospechar algún papel en la expresión de los Ag de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad.

A pesar de los hechos comentados, el sistema linfóide B que infiltra la mucosa gástrica en esta infección recibe suficiente información antigénica, lo que le permite generar una clara respuesta inmune humoral, en forma de diferentes tipos de anticuerpos (AC) dirigidos frente a Ag de *H. pylori*. Así, todos los pacientes infectados por este germen, muestran títulos llevados de AC, tanto en el suero (IgG), como en los extractos mucosos (IgA), dirigidos contra proteínas bacterianas (ureasa, flagelina, LPS, etc.)<sup>30,32</sup>.

Curiosamente, en un pequeño porcentaje de los pacientes infectados por *H. pylori* se pueden detectar AC dirigidos contra la propia ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> de las células perietales de las glándulas gástricas, que se comportarían teóricamente como autoanticuerpos. Es posible que este extraño acontecimiento se deba a algún tipo de mimetismo molecular entre estructuras antigénicas bacterianas y ciertas proteínas de las células de la mucosa gástrica, aunque no parecen ejercer un papel patogénico importante<sup>34</sup>. Tampoco se puede descartar que la infección por *H. pylori* se haya establecido en sujetos que están desarrollando una enfermedad autoinmune dirigida contra las células parietales.

## Evolución patocrónica

Es probable que todos, o casi todos, los seres humanos que en un momento de su infancia sufren la colonización de la pared gástrica por este germen desarrollen una gastritis aguda, como expresión patológica inicial de lo que será una infección persistente de por vida, si ésta no se trata con los antibióticos adecuados<sup>9,10,28,33,35-37</sup>. Esta gastritis aguda, de la que disponemos de poca experiencia biopsica, suele tener una distribución multifocal dominante y en ella sólo se aprecia una infiltración de granulocitos neutrófilos de la submucosa, que se extiende a la lámina propia de la mucosa y a veces llega a invadir las células epiteliales. La mayoría de los sujetos infectados están asintomáticos o muestran síntomas dispépticos inespecíficos, lo que dificulta su correcta interpretación.

En pocos días o semanas se da paso al cuadro convencional de la gastritis crónica activa, que es una inflamación superficial no erosiva e inespecífica localizada en el antro y el cuerpo gástricos. En esta inflamación destaca la presencia de abundantes células mononucleares propias de una inflamación crónica (macrófagos, linfocitos y células plasmáticas), a las que acompaña un número discreto de neutrófilos que apuntan el carácter «activo» (no agudo) del proceso. Poco después comienzan a aparecer pequeños folículos linfoides con un centro claro, que perfilan el cuadro de gastritis folicular característico de este proceso, hasta el punto de que la seroprevalencia de la infección por *H. pylori*, en pacientes con estos hallazgos de gastritis crónica activa se acerca al 100% de los casos.

Un 10–20% de los sujetos crónicamente infectados desarrollan una enfermedad ulceropéptica, 4 veces más frecuente en el bulbo duodenal que en el estómago. La localización de la úlcera en el bulbo duodenal se da con preferencia en sujetos afectados de una gastritis antral no atrófica, quizá tras el desarrollo previo de una metaplasia de epitelio gástrico, en el bulbo duodenal, cuya superficie podría colonizar ectópicamente *H. pylori*. La seroprevalencia frente a este germen de los pacientes con úlcera duodenal alcanza casi al 90% de los casos. La úlcera gástrica, por el contrario, aparece preferentemente en pacientes afectados de una gastritis de localización corporal dominante, y la seroprevalencia frente a este germen, en los sujetos que la desarrollan, se sitúa en el 50–80% de los casos, lo que apunta a la existencia de otros factores etiológicos en esta localización ulcerosa (p. ej., AINE).

Por otro lado, un 1–2% de los sujetos infectados crónicamente por este microorganismo termina desarrollando un adenocarcinoma gástrico distal, de la variante histológica que conocemos como «tipo intestinal». La seroprevalencia frente a *H. pylori* de estos pacientes alcanza el 90% de los casos. Esta complicación evolutiva se da preferentemente en sujetos afectados de una gastritis de predominio corporal, con atrofia del epitelio glandular y sustitución metaplásica de éste por epitelio intestinal. En el apartado sobre gastritis crónica autoinmune comentaremos los riesgos de esta secuencia metaplásica.

Siguiendo la «hoja de ruta» de la gastritis crónica por *H. pylori*, conviene recordar que menos del 1% de los pacientes infectados, previa adquisición de estructuras linfoides, desarrollan un LNH-B tipo MALT, con una seroprevalencia frente a este germen que se sitúa en torno al 85% de los casos.

Por último, más del 80% de los sujetos que en su día desarrollaron una gastritis crónica activa por *H. pylori* permanecen infectados y clínicamente asintomáticos de por vida, a menos que sean tratados con una pauta de antibioterapia adecuada.

Antes de terminar este apartado conviene dejar claro que en los pacientes con un cuadro de gastritis crónica indistinguible de la que acabamos de describir, que en su día se definió como gastritis crónica tipo B, no se logra demostrar mediante ningún método diagnóstico (morfológico, enzimático o inmunológico) la presencia de una infección por *H. pylori*. Éste quizá sea el motivo por el que algún autor habla de «gastritis crónica ambiental» para explicar lo que mayoritariamente produce *H. pylori* y excepcionalmente algunos tóxicos ambientales (compuestos nitrosos generados en la luz gástrica por el metabolismo bacteriano de nitratos, etc.)<sup>15,38</sup>.

## Gastritis crónica autoinmune

Un segundo modelo de inflamación crónica de la mucosa gástrica —único también en su género— es el que conocemos como «gastritis crónica autoinmune» (GCA), que fue denominada hace años como «gastritis crónica tipo A». Se trata de un proceso con cierto fondo hereditario, en el que se desarrolla, de manera lenta y silente, una reacción autoinmune que hace diana en las células prietales de las glándulas gástricas, situadas preferentemente en la mucosa oxíntica, y en el factor intrínseco segregado por ellas. La consecuencia de esta agresión es una atrofia progresiva de dicha mucosa que, en su estadio de desgaste final, irroga una aquilia histamina-resistente junto con un déficit grave de factor intrínseco. Este último evento tiene como consecuencia una carencia de vitamina B<sub>12</sub> que origina una anemia megaloblástica (anemia perniciosa [AP]), junto con una amplia serie de trastornos neurológicos (periféricos y centrales)<sup>3,6,39-41</sup>.

## Breve aproximación histórica

Por razones obvias, la historia de la GCA comenzó con el descubrimiento de su consecuencia fundamental, el déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Todo se inició con la identificación de una anemia macrocítica «idiopática» de evolución fatal por parte de T. Addison, en 1855. Poco después, Flint comenzó a relacionarla con el estómago, y Biermer, en 1872, la denominó AP. Durante los primeros decenios del siglo xx fue cuajando la idea de que en el hígado se almacenaba un nutriente capaz de corregir esta anemia, que se comportaba como un factor extrínseco, al que posteriormente se identificó como vitamina B<sub>12</sub>. La absorción de esta vitamina requiere la participación de un factor intrínseco segregado por las glándulas gástricas, que falta en la AP<sup>40,42,43</sup>. El descubrimiento por parte de Taylor de un inhibidor sérico frente al factor intrínseco en los pacientes con AP, y la posterior identificación de éste como un autoanticuerpo, junto con el descubrimiento de AC frente a las células parietales, abrieron el camino para la correcta interpretación inmunopatogénica de la denominada inicialmente gastritis tipo A, causa de la AP<sup>44,45</sup>.

## Modulación genética del perfil epidemiológico

La AP, como complicación evolutiva terminal de la GCA, se diagnostica en torno a los 60 años de edad, y se considera que es necesario un período de evolución de dicha gastritis de unos 20-30 años para que se desarrolle una carencia absoluta de vitamina B<sub>12</sub>. Se trata de un proceso que incide con cierta preferencia en el sexo femenino —tal como ocurre en otras enfermedades autoinmunes— y, en Europa, es más frecuente en sujetos de etnia nórdica que en los habitantes del área mediterránea<sup>40,46,47</sup>.

La importancia de un factor genético en la realización de la GCA viene avalado por algunos datos epidemiológicos: la tendencia a la agregación de casos familiares, tanto de AP como del hallazgo de AC frente a células parietales; el hecho de que un 20–30% de familiares de primer grado de pacientes con AP padecen también este tipo de anemia y/o tengan AC anticélulas parietales, y el hallazgo de una concordancia con respecto a la AP detectada en 12 parejas de gemelos univitelinos de sexo femenino<sup>48</sup>. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, hay poca evidencia de que la AP —y, por tanto, la GCA— se asocie a Ag concretos del complejo mayor de histocompatibilidad.

En algún estudio clinicoepidemiológico antiguo se descubrió que la seroprevalencia de AC antiparietales, en sujetos normales en la tercera década de la vida, alcanzaba al 2,5% de la población, dato que se incrementaba hasta el 9,6% en la octava década. Si el hallazgo de auto-AC frente a células parietales gástricas es un marcador seguro de autoagresión a la mucosa gástrica, hay que aceptar que sólo una mínima parte de los sujetos que inician esta autoagresión terminan desarrollando una gastritis atrófica completa que conduce al desarrollo de una carencia total de vitamina B<sub>12</sub>, ya sea por falta de tiempo para lograrlo, desde que se inicia el proceso, o por la escasa agresividad de éste. Las dos opciones son teóricamente posibles.

## Inmunopatogenia del proceso

La naturaleza autoinmune de la gastritis crónica tipo A que nos ocupa viene avalada por hechos clínicos, biológicos y experimentales que comentaremos a continuación<sup>6,40,41,49–51</sup>:

1. Desde el punto de vista clínico, la naturaleza autoinmune del proceso viene apoyada por la frecuente asociación de la AP y el hallazgo de AC anticélulas parietales gástricas con algunas endocrinopatías autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus insulino-dependiente, enfermedad de Addison, hipoparatiroidismo primario, hipertiroidismo de Graves, etc.)<sup>40</sup>.
2. Desde el punto de vista biológico, avala el mecanismo autoinmune el hallazgo de AC séricos dirigidos contra las células parietales gástricas, en el 90% de los casos de AP, así como la detección sérica, y sobre todo en el jugo gástrico, de AC frente al factor intrínseco, en más del 70%.

Ha revestido una especial relevancia el descubrimiento de que la autoagresión humoral, en la GCA, va dirigida específicamente contra la enzima ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, que actúa en la membrana de los canalículos de las células

parietales gástricas<sup>40,49,51–53</sup>. Parece que los auto-AC anticélulas parietales se combinan con las dos subunidades de aquella enzima, es decir, la subunidad catalítica alfa de 100 kD y la subunidad glucoproteica beta de 60–90 kD.

Hoy sabemos que estos auto-AC son capaces de fijar complemento *in vitro* y lisar las células sueltas en la suspensión de la muestra analítica. Sin embargo, es más dudoso que esto ocurra fácilmente *in vivo*, dado que la diana antigénica (ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>) no parece fácilmente accesible a estos AC circulantes.

Por otra parte, es probable que la patogenicidad de los AC antifactor intrínseco no afecte a la mucosa gástrica propiamente dicha, sino que bloquea la unión entre el factor intrínseco y la vitamina B<sub>12</sub>, en el jugo gástrico, evitando el transporte entérico de esta última hasta los receptores específicos para su absorción, en el íleon terminal.

3. La investigación de algunos modelos experimentales de gastritis autoinmune murina ha aportado datos sugestivos sobre el papel de los LT en su patogenia, cuya extrapolación a la GCA humana debe realizarse con cautela. De todas maneras, estamos hablando de una gastritis histológicamente análoga a la humana y que, como en ésta, la estructura diana a la autoagresión inmune es también la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> de las células parietales gástricas murinas<sup>54–60</sup>.

Parece que la puesta en marcha de estos modelos experimentales de gastritis autoinmune requiere la utilización de razas concretas de ratones, como la BALB/c, y crear en ellas una situación de linfopenia/inmunodeficiencia. Esto último se ha logrado practicando, en ratones neonatos (de 2–4 días de vida), una timectomía o un tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, o una timectomía en ratones adultos (6–8 semanas de vida) seguida de tratamiento inmunosupresor con ciclofosfamida o irradiación. En todas estas condiciones experimentales, se pone en marcha, por razones íntimas desconocidas, una autoagresión contra la subunidad beta de la ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> gástrica de aquellos ratones, por parte de LT-CD4<sup>+</sup>. En un momento determinado, estos LT dejan de reconocer como propias a las células parietales gástricas de estos ratones y dirigen una agresión contra ellas iniciando, con su activación, una diferenciación hacia las dos sublíneas citofuncionales, TH-1 y TH-2, que, a través de sus citocinas respectivas, producirían la inflamación gástrica. El hecho de que la administración a estos ratones de una inyección única con un AC anti-INF- $\gamma$  murino (la citocina más característica de los LT TH-1) impida el desarrollo de esta gastritis, parece indicar que el papel patogénico más importante corresponde a la subpoblación TH-1. Todos estos ratones con gastritis autoagresiva desarrollan, como los seres humanos, AC séricos frente a su propia ATPasa H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> gástrica.

## Evolución patocrónica

La consideración de los datos epidemiológicos comentados anteriormente sugiere que no todas las agresiones autoinmunes son lo suficientemente intensas, ni la vida de los pacientes que la sufren es siempre lo suficientemente larga



como para producir una gastritis atrófica grave complicada con una AP<sup>1,6,40,61-64</sup>.

A diferencia de la gastritis crónica por *H. pylori* —que parece afectar a todos los segmentos de la mucosa gástrica— la GCA se desarrolla en la mucosa oxíntica (cuerpo y fundus gástricos), respetando el antro.

Desde el punto de vista macroscópico, en un determinado momento, tanto en el fundus como en el cuerpo gástricos, aparece una imagen de pseudopoliposis gástrica, en la que las islas de mucosa normal enmarcadas por áreas ya atróficas se asemejan a pólipos gástricos. Lentamente, la atrofia de la mucosa se generaliza, desapareciendo los pliegues gástricos en toda la mucosa oxíntica, lo que hace visible la red capilar submucosa a través de una lámina mucosa fina y transparente. Desde el punto de vista histológico, la GCA se caracteriza, como cualquier gastritis crónica, por la presencia de un infiltrado celular de elementos mononucleados (macrófagos, linfocitos y plasmocitos), con escasos granulocitos neutrófilos en la lámina propia interglandular de la mucosa y en la submucosa. También se observa una linfocitosis intaeptelial con progresiva destrucción de las glándulas secretoras gástricas.

Con el paso del tiempo se va haciendo evidente la pérdida de masa glandular, con una atrofia preferente de las células parietales y principales, así como cambios metaplásicos del epitelio glandular gástrico por epitelio de tipo intestinal y, en ocasiones, de tipo pseudopilórico.

La metaplasia intestinal —que es con mucho la más frecuente— puede ser completa (tipo I), con epitelio sustitutivo en el que se distinguen, junto con células caliciformes, abundantes elementos absortivos intestinales y células de Paneth. Por el contrario, hay otra metaplasia intestinal incompleta en la que sólo se distingue la presencia de células caliciformes aisladas, a veces secretoras de sialomucinas (tipo II) y en otras ocasiones de sulfomucinas (tipo III).

Hoy sabemos que la metaplasia intestinal que surge como complicación evolutiva de la GCA propicia la aparición de un adenocarcinoma gástrico, sobre todo en los casos que presentan una metaplasia intestinal incompleta, con un riesgo casi 3 veces mayor de lo normal que en los pacientes con una AP declarada. A este hecho puede contribuir el hipercrecimiento bacteriano en la cavidad gástrica, con posible formación de nitrosaminas carcinogénicas, como consecuencia de la aclorhidria que sufren estos pacientes. Por otra parte, esta aclorhidria provoca la reacción secretora de las células endocrinas G antrales, y con ello una hipergastrinemia sostenida que propicia un incremento del riesgo de desarrollar un tumor carcinoide gástrico (10 veces mayor de lo normal), por el efecto mutagénico que produce una estimulación mitogénica persistente<sup>40,65-67</sup>.

### Gastritis crónicas definidas por su peculiar perfil citohistológico

Un tercer grupo de gastritis crónicas está definido por el especial perfil citohistológico de su lesión inflamatoria. En este grupo se incluyen las gastritis granulomatosa, linfocítica y eosinofílica. Aunque las circunstancias etiológicas que parecen originar cada uno de estos tipos morfológicos de gastritis pueden ser diversas, es razonable suponer que

alguna coincidencia patogénica debe haber entre ellas para originar tipos tan exclusivos de lesión inflamatoria, como veremos a continuación<sup>1,3,5,6</sup>.

### Gastritis granulomatosa

Un primer modelo de inflamación crónica de la mucosa gástrica, dentro de este grupo, es el que conocemos como gastritis granulomatosa<sup>68-70</sup>. Como se sabe, la lesión granulomatosa, que da nombre a este modelo, está caracterizada por la acumulación de histiocitos de hábito morfológico epitelioides, sin actividad fagocítica. La cariocinesis repetida de algunos de estos histiocitos, sin escisión citoplasmática concomitante, origina la presencia de algunas células gigantes multinucleadas, en el seno de estos conexas. Es frecuente encontrar en posición perilesional un infiltrado de LT-CD4<sup>+</sup>.

Esta forma de gastritis se asocia, en las tres cuartas partes de los casos, a enfermedades inflamatorias más o menos sistémicas, como la enfermedad de Crohn (55%), la sarcoidosis (20%) y algún caso aislado de vasculitis de Wegener. En estas situaciones, la lesión granulomatosa no muestra tendencia a la caseosis, aunque tiende a la invasión transmural (en la enfermedad de Crohn) y también a la fibrosis (en la sarcoidosis). El resto de casos diagnosticados se asocian a procesos infecciosos (tuberculosis, histoplasmosis, anisakiasis, etc.), a adenocarcinomas y LNH gástricos tipo MALT o a la inclusión de algún cuerpo extraño en el cráter de una úlcera gástrica.

La histiocitosis nodular epitelioides, con tendencia al gigantismo y multinuclearidad de alguno de sus elementos, es la expresión morfológica de una reacción inmune de hipersensibilidad retardada, modulada por la sublínea celular TH-1 de LTs-CD4<sup>+</sup>. Posiblemente, éste sea el común denominador patogénico de la mayoría de las gastritis granulomatosas, como lo sugieren algunos hechos biológicos que comentaremos a continuación:

1. Así, es bien conocido —tal como recordábamos en un apartado anterior— que en el curso de infecciones microbianas de crecimiento intracelular (micobacterias, histoplasmosis, etc.), la información antigénica recogida por los LTs-CD4<sup>+</sup> del huésped incita a estos a diferenciarse preferentemente hacia la sublínea TH-1, bajo el estímulo de citocinas inmunorreguladoras de origen macrófago, como IL-12 e IL-18. La sublínea TH-1 segrega citocinas, como IL-2, TNF- $\alpha$  y, sobre todo, INF- $\gamma$ , responsables de la reacción celular histiocitaria, con formación de granulomas epitelioides característicos de este tipo de infección. Sin duda, la gastritis granulomatosa asociada a algunas infecciones debe haber seguido esta vía patogénica.
2. Por lo que sabemos hasta ahora, la llamada enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) es la consecuencia de un «conflicto» entre determinados Ag de la luz intestinal, fundamentalmente de la flora microbiana comensal, y el sistema inmune del tubo digestivo, bajo el amparo de una compleja predisposición hereditaria de carácter poligénico. La anormal respuesta inmune frente a estos supuestos epítomos intraluminarles también la inician los LT-CD4<sup>+</sup>, que reciben una información antigénica «distorcionada»

por parte de las células presentadoras de Ag, por lo que se inicia su activación y diferenciación operativa hacia las sublíneas TH-1 y TH-2. Sin embargo, parece que en la enfermedad de Crohn predomina la evolución hacia la vertiente TH-1, hecho que explica la mayor presencia en este proceso de citocinas proinflamatorias TH-1 (IL-2, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ ) y la expresión, en más de la mitad de los casos, de lesiones granulomatosas no necrosantes que caracterizan a esta enfermedad.

Es lógico pensar que ésta sea también la patogenia de la gastritis granulomatosa que se asocia a la enfermedad de Crohn. Sin embargo, dada la rareza de su localización gástrica, la lesión granulomatosa en su mucosa podría tener dos explicaciones: a) se trata de pacientes en los que el «conflicto» entre Ag intraluminales y el sistema inmune local comienza a expresarse ya en el estómago, o b) hay que situar esta rara localización como parte de la tendencia que tiene la enfermedad de Crohn a exportar, en forma de metástasis inflamatorias, las lesiones a territorios extraintestinales.

3. Por último, cabe recordar aquí que la sarcoidosis es un proceso patológico multisistémico de etiología desconocida, caracterizado por la siembra de los tejidos afectados (pulmón, ganglios linfáticos, piel, ojos, etc.) de granulomas no caseificantes, con tendencia progresiva a la fibrosis. En menos del 1% de los casos las lesiones granulomatosas se extienden al tracto digestivo, y el estómago es el órgano afectado con mayor frecuencia. Como en el resto de las inflamaciones granulomatosas, lo que caracteriza a la sarcoidosis es el resultado de una respuesta inmune exagerada de mediación celular frente a Ag desconocidos, reacción modulada por cierta predisposición genética, como lo demuestra su asociación positiva a algunos Ag del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA-A1, -B8 y -DR3).

Hoy sabemos que esta respuesta inmune corre también a cargo de LT-CD4<sup>+</sup>, que al ser activados evolucionan inicialmente hacia la sublínea TH-1, lo que explica la secreción espontánea, por parte de estos linfocitos, de citocinas proinflamatorias, como en los casos anteriores (IL-2, TNF- $\alpha$  e INF- $\gamma$ ), responsables de la lesión granulomatosa. Sin embargo, con el tiempo cambia el perfil de respuesta TH-1, dominante al principio, hacia la sublínea TH-2, con incremento de la secreción de citocinas propias de ésta (IL-4, IL-5, IL-13, etc.). Parece que la IL-4 estimularía la producción de proteínas de la matriz extracelular con quimioatracción de fibroblastos responsables de la evolución fibrótica de las lesiones sarcoideas que, en el caso de la gastritis granulomatosa, conduciría a posibles complicaciones estenóticas.

## Gastritis linfocítica

Esta forma citológica de gastritis crónica se describió por primera vez en los años ochenta<sup>1,3,71-74</sup> y se caracteriza por una densa infiltración linfocitaria del propio epitelio gástrico (fundamentalmente de LT-CD8<sup>+</sup>), tanto de la zona superficial como de los espacios foveolares de la mucosa.

La infiltración epitelial, en condiciones normales, apenas supera los 3 elementos por cada 100 células epiteliales,

alcanzando en la gastritis por *H. pylori* entre 4 y 7 linfocitos por cada 100 células epiteliales. Por el contrario, en el proceso que nos ocupa, esta infiltración se sitúa entre 25 y 45 linfocitos por cada 100 células epiteliales. Como consecuencia de este infiltrado linfocitario masivo, se produce un aplanamiento de la capa epitelial y una expansión de la lámina propia interglandular.

Este proceso puede manifestarse como una inflamación antral o corporal, o como una pangastritis, y se plasma endoscópicamente en erosiones de tipo aftoso, denominadas hace años «gastritis varioliformes»<sup>72</sup>.

El hallazgo de esta forma citológicamente especial de gastritis crónica se asocia, casi siempre, a alguna forma de esprue celíaco, posiblemente como expresión exagerada de un hecho habitual en este proceso, que es la presencia intraepitelial de LT supresores (CD8<sup>+</sup>), quizá involucrados en la pérdida de tolerancia frente a ciertas proteínas del gluten que caracteriza a esta enfermedad.

## Gastritis eosinofílica

En los años treinta se empezó a describir un nuevo tipo de gastritis que, aunque desde el punto de vista cronopático merece el calificativo de «crónica», no lo es tanto desde el punto de vista histológico, dado que en el infiltrado inflamatorio domina la presencia exuberante de eosinófilos maduros. Nos referimos a la rara entidad anatomoclínica conocida como gastritis eosinofílica, que es parte de un amplio proceso politópico que se ha descrito como gastroenteritis eosinofílica, y que también puede afectar al esófago y al colon<sup>1,5,74-76</sup>.

En la lámina propia de la mucosa gastrointestinal aparecen, como células residentes, un número discreto de eosinófilos maduros, junto con elementos del sistema mononuclear fagocítico y del sistema linfoide, expresión celular de ese estado de «inflamación normal permanente» de la mucosa del tubo digestivo. Esta eosinofilia moderada se incrementa con carácter reactivo, en el curso de procesos inflamatorios intestinales, colageneosis, vasculitis, infecciones (sobre todo helmínticas), neoplasias y reacciones anafilácticas alimentarias mediadas por IgE<sup>77,78</sup>.

Una situación nosológica diferente es la que ocupa la gastroenteritis eosinofílica, caracterizada por una intensa infiltración de granulocitos eosinófilos (que supera las 20 células por campo de 40 aumentos), que afecta a alguna(s) de las capas de la pared gástrica, sin una circunstancia etiológica clara. Esta infiltración eosinofílica afecta, con la máxima frecuencia, a la mucosa, y es responsable de manifestaciones clínicas dispépticas; con menor frecuencia afecta a la capa muscular, con repercusión en la motilidad gástrica, y raras veces esta infiltración se localiza en la serosa, con manifestaciones más o menos claras de reacción peritoneal.

Aunque actualmente se desconoce la etiología concreta de la mayoría de casos de gastritis eosinofílica, todo inclina a pensar que estamos ante algún tipo de reacción alérgica crónica frente a proteínas alimentarias. Algunos hechos apoyan esta idea: a) más del 50% de los pacientes son atópicos y padecen determinados procesos, como rinitis o asma alérgicos, eccema atópico o urticaria, y b) en bastantes casos, el hallazgo de una tasa elevada de IgE

sérica e incluso una IgE específica frente a algún tipo de alimento de dudoso papel patogénico. Todo ello en un contexto de predisposición genética, como lo demuestra el hecho de que, en un 10% de los casos, es posible descubrir la misma enfermedad en algún miembro de la familia.

Sea como fuere, hoy se sospecha que bajo el impacto de ciertos factores genéticos, las células presentadoras de Ag de la mucosa gastrointestinal aportan al sistema inmune local algún Ag alimentario o de otro origen ambiental, que no son reconocidos como tolerables, frente a los que reacciona la población de LT-CD4<sup>+</sup>, que se activa y diferencia, preferentemente, hacia la sublínea operacional TH-2. Esto explica que predomine la secreción de citocinas en este proceso, como IL-4, IL-5 e IL-13.

Algunas de estas citocinas, como IL-4 e IL-13, activan la expresión de VCAM-1, que facilita la adhesión de granulocitos eosinófilos a la pared capilar, y la IL-5, que se comporta como una auténtica eosinopoyetina, estimulando la llegada masiva de eosinófilos al fragmento del tracto digestivo donde se realiza la reacción alérgica. La degranulación de esta población eosinófila activada libera localmente una serie de moléculas bioactivas, entre las que destacan las proteínas contenidas en sus gránulos específicos (proteína básica mayor, peroxidasa eosinofílica, etc.), los leucotrienos (LT-B4, LT-C4, LT-C5, etc.), diversas citocinas (IL-2, IL-3, etc.) y ciertas quimiocinas, moléculas todas ellas capaces de provocar inflamación y citotoxicidad de la mucosa y, a veces, de las otras capas de la pared gástrica.

Es posible que, a expensas de IL-4 e IL-5, aparezcan, en algunos casos, concentraciones elevadas de IgE sérica, con un efecto patogénico dudoso, ya que son excepcionales las reacciones anafilácticas explosivas frente a algún alimento en el curso evolutivo de las gastroenteritis eosinofílicas.

La gastritis eosinofílica representa la expresión local de una especial inflamación de naturaleza inmunoalérgica, que puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo y a cualquier capa de su pared.

## Gastropatías erosivas químicas con gastritis histológica mínima

La mucosa gástrica puede ser agredida, de manera continuada, por algunos agentes químicos de origen endógeno, tal como ocurre con el reflujo crónico duodenogástrico, o de origen exógeno, como el que proporciona la ingestión continua de AINE y, posiblemente, de otros agentes (alcohol, etc.)<sup>1,3,5,79-83</sup>.

El común denominador de estas gastritis crónicas de naturaleza química es doble. Por una parte, todos estos agentes irrogan preferentemente lesiones erosivas superficiales que afectan, sobre todo, al epitelio gástrico y, por otra parte, se trata de agentes lesivos que suelen producir, la mayoría de las veces, un componente celular inflamatorio escaso. Éste es el motivo por el que algunos autores prefieren el término de «gastropatías erosivas» químicas para definir lo que en realidad son gastritis histológicas mínimas. Por ello, quedaría incompleta esta revisión de modelos patogénicos de gastritis crónicas si no comentásemos brevemente estos modelos de realización

situados en el margen fronterizo del argumento de este trabajo:

1. La pared de la mucosa gástrica en su segmento distal, puede sufrir el efecto erosivo del contenido biliar y enzimático de un reflujo deodenoagástrico crónico<sup>3,79</sup>. Este evento suele presentarse en algunas situaciones patológicas, como la dispepsia calculosa vesiculobiliar, el síndrome poscolecistectomía y, sobre todo, tras resecciones gástricas parciales con anastomosis gastroentérica tipo Bilioth II. Los productos gastrolesivos de este reflujo crónico parecen ser, fundamentalmente, las sales biliares; el papel patogénico de las enzimas pancreáticas es más dudoso. El perfil histológico que produce este modelo de agresión consiste en una elongación y una tortuosidad llamativa de las foveolas gástricas afectadas, con hiper celularidad del epitelio glandular dentro de ellas. Como en todas las gastritis químicas, es escaso el componente celular inflamatorio de la lámina propia, aunque se aprecia congestión y vasodilatación capilar con edema.
2. El efecto lesivo que provoca la ingestión continuada de AINE sobre la mucosa gástrica, característico en la gastropatía química, suele comportarse como un evento de presentación más o menos aguda y conlleva habitualmente la aparición de lesiones erosivo-hemorrágicas, superficiales y autolimitadas, con poco componente celular inflamatorio. Sin embargo, esta inflamación, histológicamente mínima, es capaz de provocar lesiones ulcerosas profundas, como complicación evolutiva, en una proporción significativa de sujetos, sometidos al tratamiento crónico por AINE (aspirina, indometacina, ibuprofeno, fenilbutazona, piroxicam, etc.), en el curso de procesos reumáticos crónicos o en la profilaxis de accidentes vasculares trombóticos, sobre todo en pacientes en quienes han fracasado los mecanismos fisiopatológicos de «adaptación» a dichos fármacos<sup>80-83</sup>.

La agresividad de los AINE sobre la mucosa gástrica, en las circunstancias anteriores, se realiza según un esquema patogénico bidireccional: desde la luz de la cavidad gástrica, al ser ingeridos, y desde la circulación sistémica, después de ser absorbidos.

El componente exógeno de esta agresión viene determinado por la naturaleza ácida de estos fármacos que les permite integrarse en la capa supraepitelial de moco y llegar fácilmente al epitelio gástrico, en el que alteran la permeabilidad membranaria, interfieren con sus funciones metabólicas y terminan afectando la propia viabilidad celular.

El componente endógeno o sistémico de los AINE, después de ser absorbidos en el intestino, depende fundamentalmente del efecto inhibitorio de la ciclooxigenasa (COX) ejercida por estos fármacos, concretamente de la inhibición funcional de la isoenzima COX-1, ampliamente representada en las células epiteliales gástricas. Este evento produce un efecto negativo sobre la síntesis de una serie de prostaglandinas (PG-G2, PG-H2, PG-D2, etc.) que, como hemos mencionado en un apartado anterior, son fundamentales para la síntesis de fosfolípidos membranarios, la reepitelización de la mucosa, la secreción adecuada de moco y

bicarbonato, y el mantenimiento de un flujo sanguíneo adecuado.

## Bibliografía

- Lee EL, Feldman M. Gastritis and other gastropathies. En: Sleisenger, Fordstran, editores. *Gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. p. 810–27.
- Del Valle J. Úlcera péptica y trastornos relacionados. En: Harrison TR, editor. *Principios de medicina interna*. 15.<sup>a</sup> ed., Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 1995. p. 1926.
- Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathologic classification. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:504–9.
- Price AB. The Sydney system: histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6:209–22.
- Dixon MF, Genta RM, Yaedley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis: the update Sydney system. *Am J Sug Pathol*. 1996;20:1161–81.
- Wyatt JI, Dixon MF. Chronic gastritis: a pathogenic approach. *J Pathol*. 1988;154:113–24.
- Sainz Samitier R. Anatomía y fisiología del estómago y duodeno. En: Ferreras P, Rozman C, editores. *Medicina interna*. 13.<sup>a</sup> ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1995. p. 71–9.
- Devenport HW, Warner HA, Code CF. Functional significance of gastric mucosal barrier. *Gastroenterology*. 1964;47:142–52.
- Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1175–86.
- Makola D, Peura DA, Croew SE. Helicobacter pylori infection and related gastrointestinal disease. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:548–58.
- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1:1273–5.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1:1311–5.
- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glanzly RJ. Attempt to fulfill Koch's postulate for pylori campilobacter. *Med J Aust*. 1984;142:436–9.
- Sipponen P. Update on pathologic approach to the diagnosis of gastritis, gastric atrophy and Helicobacter pylori and its sequelae. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:196–202.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. *Cancer Res*. 1992;52:6735–40.
- Isaacson PG, Spencer J. Is gastric lymphoma an infectious disease? *Hum Pathol*. 1993;24:569–70.
- Isaacson PG. Gastrointestinal lymphoma. *Human Pathol*. 1994;25:1020–9.
- Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MP, Isaacson PG. Helicobacter pylori: associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet*. 1991;339:1175–6.
- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Schistosomes, liverflukes and Helicobacter pylori. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1994.
- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22:5–19.
- Cave DR. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. *Am J Med*. 1996;100:12–7.
- Clyne M, Dolan B, Reeves EP. Bacterial factors that mediate colonization on the stomach and virulence of Helicobacter pylori. *FEMS Microbiol Lett*. 2007;268:135–43.
- Israel DA, Peek RM. Pathogenesis of Helicobacter pylori: induced gastric inflammation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1271–90.
- Kusters JG, Van Vliet AH, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:449–90.
- Radosz-Komniewska H, Bek T, Jozwiak J, Martinosian G. Pathogenicity of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11:602–10.
- Yamakoa Y, El-Zimaity HM, Gutiérrez O. Relationship between the cagA 3' repeat region of Helicobacter pylori, gastric histology and susceptibility to low pH. *Gastroenterology*. 1999;117:342–51.
- Cover TL, Glupczynski Y, Lage AP, et al. Serologic detection of infection with cagA+ Helicobacter pylori strains. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1496–500.
- Israel DA, Peek RM. The role of persistence in Helicobacter pylori pathogenesis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006;22:3–7.
- Rautelin H, Sipponen P, Seppala K. Gastric inflammation and neutrofil-activating and citotoxin-producing Helicobacter pylori strain. *Scan J Gastroenterol*. 1996;31:639–48.
- Suárez G, Reyes VE, Beswick EJ. Immune response to H. pylori. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5593–8.
- Portal-Cellhay C, Pérez Pérez GI. Immune responses to helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcome. *Clin Sci*. 2006;110:305–14.
- Algood HMS, Cover TL. Helicobacter pylori persistence: an overview of interactions between H. pylori and host immune defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19:597–606.
- Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in Helicobacter pylori infection: frequency, distribution, response to triple therapy. *Hum Pathol*. 1993;24:577–83.
- Presotto F, Sabini B, Cecchetto A, Plebani M, De Lazzari F, Pedini B, et al. Helicobacter pylori infection and gastric autoimmune disease: is there a link? *Helicobacter*. 2003;8:578–84.
- Annibale B, Marigani M, Azzoni C. Atrophic body gastritis: distinct features associated with Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 1997;2:52–9.
- El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Guillen D, Wirtz A, Dahill S, et al. Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. 1997;113:15–24.
- Frommer DJ, Carric KJ, Lee A, Hazell SL. Acute presentation of Campilobacter pylori gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1988;83:1168–70.
- Stemmermann GN, Nower H. Gastritis, nitrosamines and gastric cancer. *J Clin Gastroenterol*. 1981;3(Suppl 2):23–8.
- Whittingham S, Mackay IR. En: Rose NR, Mackay IR, editors. *The autoimmune disease*. Orlando: Academic Press; 1985. p. 243–66.
- Epstein FH. Pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1997;337:1441–8.
- Scalabrino G, Peracchi M. New insights into the pathophysiology of cobalamin deficiency. *Trends in Molecular Medicine*. 2006;12:247–54.
- Casthe WB. Development of knowledge concerning the gastric intrinsic factor and its relation to pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1953;249:603–14.
- Castle WB. The conquest of pernicious anemia. En: Wintrobe MM, editors. *Blood, pure and eloquent*. New York: McGraw-Hill; 1980. p. 283.
- Taylor KB. Inhibition of intrinsic factor by pernicious anaemia sera. *Lancet*. 1959;2:106–8.
- Taylor KB, Roitt JM, Domiach D, Couchman KG, Shapland C. Autoimmune phenomena in pernicious anaemia: gastric antibodies. *BMJ*. 1962;2:1347–52.
- Carmel R, Johnson CS. Racial patterns in pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1978;298:647–50.
- Carmel R. Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly. *Arch Int Med*. 1996;156:1097–100.
- Delva PL, MacDonell JE, MacIntosh OC. Megaloblastic anemia occurring simultaneously in white female monozygotic twins. *Can Med Asoc J*. 1965;92:1129–31.
- Gleeson PA, Toh BH. Molecular targets in pernicious anaemia. *Immunol Today*. 1991;12:233–8.

50. Asano M, Toda M, Sakaguchi M, Sakaguchi S. Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med*. 1996;184:387–96.
51. Karlson FA, Burman P, Loof L, Mardh S. Major parietal cell antigen in autoimmune gastritis with pernicious anemia in the acid-producing H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> adenosine triphosphatase of the stomach. *J Clin Invest*. 1988;81:475–9.
52. De Aizpurua HJ, Cosgrove LJ, Ungar B, Toh BH. Autoantibodies cytotoxic to gastric parietal cells in serum of patients with pernicious anemia. *N Engl J Med*. 1983;309:625–9.
53. De Aizpurua HJ, Toh BH, Ungar B. Parietal cell surface reactive autoantibody in pernicious anemia demonstrated by indirect immunofluorescence. *Clin Exp Immunol*. 1983;52:341–9.
54. Barrett SP, Toh BH, Alderuccio F, Van Driel IR, Gleeson PA. Organ-specific autoimmunity induced in adult thymectomy and cyclophosphamide-induced lymphopenia. *Eur J Immunol*. 1995;25:238–44.
55. Barrett SP, Gleeson PA, De Silva H, Toh BH, Van Driel IR. Interferon  $\gamma$  is required during the initiation of an organ-specific autoimmune disease. *Eur J Immunol*. 1996;26:1652–5.
56. Bonomo A, Kehn PJ, Shevach EM. Post-thymectomy autoimmunity: abnormal T/cell homeostasis. *Immunol Today*. 1995;16:61–7.
57. Gleeson PA, Toh BH, Van Driel IR. Organ-specific autoimmunity induced by lymphopenia. *Immunol Rev*. 1996;149:97–125.
58. Kojima A, Prehn RT. Genetic susceptibility to post-thymectomy autoimmune disease in mice. *Immunogenetics*. 1981;14:15–27.
59. Martinelli TM, Van Driel IR, Alderuccio F, Toh BH. Analysis of mononuclear cell infiltrate and cytokine production in murine autoimmune gastritis. *Gastroenterology*. 1996;110:1791–802.
60. Suri-Payer F, Kehn PJ, Cheever AW, Shevach EM. Pathogenesis of post-thymectomy autoimmune gastritis: identification of anti-H/K adenosine triphosphatase reactive T/cells. *J Immunol*. 1996;157:1799–805.
61. Brendt RC, Jewell LD, Schuitka TK. Multicentric gastric carcinoids complicating pernicious anemia. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:399–412.
62. Ikeda T, Senove I, Hara M. Gastric pseudopolyposis: a new clinical manifestation of type A gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1985;80:82–90.
63. Schafer LW, Larson DE, Melton LJ. Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia: a populations-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1985;60:444–61.
64. Sculco D, Bilgrami S. Pernicious anemia and gastric carcinoid tumor: case report and review. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1378–91.
65. Arnold R, Hulst MV, Neuhof CH, Schwarting H, Beker HD, Creutzfeldt W. Antral gastrin-producing G-cells and somatostatin-producing D-cells in different states of gastric acid secretion. *Gut*. 1982;23:285–91.
66. Hsing AW, Hansson LE, McLaughlin JK. Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. *Cancer*. 1993;71:745–50.
67. Sánchez Fayos P, Martín MJ, González A, Porres JC. Tumores Carcinoides gastrointestinales: biología celular, expresión molecular y consecuencias fisiopatológicas de una neoplasia enigmática. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:120–9.
68. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ, Rutgurts PJ, Desmet VJ, Vantrappen GR. Granulomatous gastritis: a morphological and diagnostic approach. *Histopathology*. 1993;23:55–61.
69. Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RA. A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an «idiopathic» granulomatous gastritis. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:462–70.
70. Genta RM. Granulomatous gastritis. En: Graham DY, Genta RM, Dixon MF, editors. *Gastritis*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 119.
71. Haot J, Hamichi L, Wallez L, Meinguet P. Lymphocytic gastritis, a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. *Gut*. 1988;29:1258–64.
72. Haot J, Berger F, Lambert R. Lymphocytic gastritis versus varioliform gastritis: a historical series revisited. *J Pathol*. 1989;158:19–22.
73. De Giacomo C, Glanatti A, Negrini R. Lymphocytic gastritis: a positive relationship with celiac disease. *J Pediatr*. 1994;124:57–62.
74. Guajardo JR, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis, gastroenteritis, gastroenterocolitis and colitis. En: Metcalf DD, Sampson HA, Simon R, editors. *Food allergy*. 3.<sup>a</sup> ed; 2003. p. 217–26.
75. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11–28.
76. Sánchez Fayos P, Martín MJ, Porres JC. La esofagogastroenteritis eosinofílica dentro del espectro de las alergias alimentarias. *Rev Clin Esp*. 2006;206:236–8.
77. Rothenberg ME, Mishra A, Brandt EB, Hogan SP. Gastrointestinal eosinophils. *Immunol Rev*. 2001;179:139–55.
78. Sánchez Fayos P, Martín MJ, González A, Porres JC. Los granulocitos eosinófilos: de residentes habituales de la mucosa gastrointestinal normal a protagonistas agresivos de la gastroenteritis eosinofílica. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:352–7.
79. Dixon MF, O'Connor HJ, Axon AT. Reflux gastritis. Distinct histopathologic entity? *J Clin Pathol*. 1986;39:524–30.
80. Lanás AI. Antiinflamatorios no esteroideos y patología gastrointestinal. *Gastroenterol Hepatol*. 1995;18:142–52.
81. Wallace J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastropathy: the second hundreds years. *Gastroenterology*. 1997;112:1100–6.
82. Guarner F. Mecanismos de la toxicidad directa de los AINE. *Gastroenterol Hepatol*. 1998;21:2–8.
83. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity drugs. *N Engl J Med*. 1999;340:1888–99.