

ARTÍCULOS ORIGINALES

Asociación entre Infección por *Helicobacter Pylori* y Cáncer Gástrico en Colombia

Tomado De Acta Médica Colombiana 2000; 25: 112-116.

*Alberto Rodríguez**

*Jaime Alvarado***

*Robert S. Sandler, MPH****

*Albis Cecilia Hani*****

*Claudia Patricia Sanmiguel******

*Gabriel Gómez******

RESUMEN

Introducción

Existe evidencia en la literatura que apoya la asociación entre la infección por *helicobacter pylori* (HP) y el cáncer gástrico (CG). Diseñamos un estudio de casos y controles con el propósito de confirmar esta asociación en Colombia uno de los países con más alta incidencia de CG en el mundo e identificar otros factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia.

Materiales y métodos

Un total de 85 pacientes con cáncer gástrico fueron comparados con 170 controles sintomáticos, 85 con gastritis crónica y 85 con endoscopia normal. La infección por HP se determinó usando estudios serológicos, se investigó sobre factores ambientales, familiares y nutricionales usando un formulario de recolección de datos ya validado.

Resultados

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles en relación con la infección por HP. El antecedente de tabaquismo, consumo de alcohol y un pobre nivel socioeconómico fue más común en los pacientes con CG. El consumo de trigo y nabos constituyen factores de riesgo para el desarrollo de CG, igualmente existen otros alimentos que parecen tener una asociación protectora.

Conclusiones

En Colombia donde un porcentaje alto de la población está infectada por HP, el CG tiene una etiología multifactorial en la que el HP puede estar involucrado pero otros factores genéticos, ambientales y dietéticos parecen ser más importantes en la progresión del proceso de carcinogénesis.

Palabras clave: cáncer gástrico, *helicobacter pylori*, factores de riesgo.

SUMMARY

Objectives

Published studies have supported an association between *helicobacter pylori* (HP) and gastric carcinoma. The aim of this study was to confirm this association and identify other risk factors for gastric cancer in Colombia, a developing country with one of the highest incidence of gastric cancer in the world.

Methods

A total of 85 consecutive patients with gastric cancer were compared with 170 controls who underwent upper GI endoscopy for dyspeptic symptoms. HP infection was determined by using a serological test. Other risk factors were studied by data collection that included environmental, nutritional and family history.

Results

There was no significant difference in the presence of HP antibodies between gastric cancer and controls. History of smoking, alcohol consumption and low economic and educational level were more common among gastric patients. Oca and wheat consumption also were risk factors for gastric cancer. Other foods showed protective association.

Conclusions

In Colombia, where a great number of individuals are infected by HP, gastric carcinoma has a multifactorial etiology. HP infection may be involved, but other genetic, environmental and dietary factors seem to be more important in the progression of gastric carcinogenesis.

Key words: gastric cancer, *helicobacter pylori*, risk factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es una de las más importantes causas de muerte constituyéndose en la segunda neoplasia maligna fatal más frecuente en el mundo. Su frecuencia de presentación varía entre diferentes zonas geográficas siendo Colombia uno de los países con mayor incidencia en el mundo y donde encontrándose regiones, como Nariño y Boyacá, con incidencia de 160 por cada 100.000 habitantes que es dos a tres veces mayor que en el resto del país sin que se tenga una explicación clara para esta variación[1,2].

Múltiples factores han sido propuestos en la patogénesis del CG siendo los más importantes la ingesta de sal, componentes dietéticos, deficiencias de vitaminas y minerales, condiciones socioeconómicas, fuentes de agua[3-9] y más recientemente encontramos publicaciones que confirman la asociación entre la infección por *helicobacter pylori* (HP) y el CG con un riesgo relativo que oscila entre 2.6 y 6[10-19].

La mayoría de los trabajos que confirman esta asociación han sido realizados en países desarrollados en los que hay una baja prevalencia de la infección y tasas de prevalencia de CG menores a las observadas en nuestro país, por lo que teniendo en cuenta que Colombia tiene uno de los más altos índices de infección por HP y de CG en el mundo se diseñó un estudio de casos y controles con el objeto de determinar la asociación entre la infección por HP y la presencia de CG, la asociación entre la infección por HP y la presencia de CG de acuerdo con la localización y el tipo histológico y su asociación con otros factores dietéticos, ambientales y familiares independientemente de la presencia o no de infección por HP.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la unidad de gastroenterología del Hospital Universitario de San Ignacio, una institución universitaria de tercer nivel, los pacientes fueron captados de los servicios de consulta externa, servicios de hospitalización de medicina interna y cirugía y especialmente de la unidad de endoscopia, también fueron incluidos pacientes remitidos de unidades de endoscopia de instituciones de atención primaria y secundaria.

Se incluyeron en el estudio todos los casos de CG identificados entre febrero de 1994 y marzo de 1996; se excluyeron los pacientes con antecedente de cirugía gastroesofágica y en los que no fue posible recolectar toda la información necesaria. No fue indispensable excluir ningún paciente luego de la inclusión inicial.

La muestra total estuvo conformada por 85 casos con diagnóstico de CG confirmado histológicamente y por cada caso se incluyeron 2 controles que fueron emparejados con los casos por edad y sexo. El primer grupo de controles estaba conformado por pacientes con síntomas dispépticos y diagnóstico endoscópico e histológico de gastritis crónica y el segundo grupo por pacientes con síntomas dispépticos y endoscopia normal.

La presencia de infección por HP se estableció usando serología para detectar anticuerpos IgG contra HP (Flex PackHP, ABBOT Park Illinois 600064).

A todos los pacientes se les diligenció un cuestionario previamente usado en otros estudios similares y que incluía preguntas sobre ocupación, condiciones socioeconómicas, antecedentes familiares, tabaquismo, consumo de alcohol y hábitos dietéticos. En el grupo de casos se analizó información adicional como localización y tipo histológico del CG. Los criterios de clasificación endoscópica e histológica del cáncer fueron estandarizados previamente entre los endoscopistas y patólogos que participaron en el estudio. El tamaño de la muestra fue calculado buscando un poder del 80% para detectar un riesgo relativo de 2.5, asumiendo un 55% de prevalencia de infección por HP en el grupo control y un nivel alfa de 0.05.

La información consignada en los cuestionarios fue digitada en una base de datos usando el programa dbase y la verificación y análisis se hizo usando el paquete SAS.

Se realizó un análisis univariado para buscar las variables que en forma independiente se asociaran con la presencia de carcinoma gástrico, con el resultado de este análisis se construyó un modelo de análisis multivariado para evaluar la asociación entre los diferentes factores de riesgo para CG ajustados por la presencia o ausencia de HP. La significancia de la asociación se evaluó usando riesgos relativos (RR) con un 95% de intervalos de confianza (IC).

RESULTADOS

Entre febrero de 1994 y marzo de 1996 incluimos 225 pacientes, 85 casos con CG, 85 controles con gastritis crónica y 85 controles sintomáticos con endoscopia normal.

La tabla 1 muestra las características descriptivas de los casos y los controles; se encontró un promedio de edad de 58 años con un rango entre 20 y 88 años, con un predominio del sexo masculino que constituye el 62,4% de la muestra. Los casos y controles fueron similares en cuanto a edad y sexo dado el apareamiento realizado.

No encontramos diferencia significativa en la presencia de anticuerpos contra HP entre los dos grupos (68% para los casos y 72% para los controles). La diferencia en la prevalencia de infección por HP entre los dos subgrupos control tampoco fue significativa (73% en el grupo control sin gastritis y 71% en el grupo control con gastritis). En vista de la no diferencia en la prevalencia de HP entre los dos subgrupos el grupo control no fue estratificado para el análisis.

Al estratificar el grupo de casos teniendo en cuenta el tipo histológico y la localización del cáncer tampoco se encontró diferencia significativa con respecto a la positividad de la serología para HP.

No se encontraron diferencias entre los casos y los controles con respecto al estado marital, la disponibilidad de refrigerador, la ingesta de sal y el consumo de agua de acueducto. El antecedente familiar de cáncer no gástrico fue más frecuente en el grupo control (RR 0.46, 95% IC 0.23 - 0.93). El consumo actual de cigarrillo fue similar en los dos grupos pero el antecedente de tabaquismo fue más frecuente en el grupo de casos (RR 2.95 95% IC 1.7 - 5.1). El consumo de alcohol también fue más frecuente en el grupo de casos. Un nivel socioeconómico bajo y de educación fue más común en el grupo de casos (RR 2.85 95% IC 1.65 - 4.92).

El antecedente de cáncer gástrico en familiares de primer grado de consanguinidad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico (RR 3,6, 95% IC 1.16 - 11.1). El consumo elevado de sal se constituyó en un factor protector para el desarrollo de cáncer gástrico de tipo difuso (RR 0.17 95% IC 0.045 - 0.638).

La tabla 2 muestra la asociación entre el consumo de algunos alimentos y el riesgo de cáncer gástrico. Encontramos que la ingesta frecuente de nabos (oxalis tuberosa) y trigo constituyen en factores de riesgo mientras que el consumo de fríjol, cebolla, ajos y

algunas frutas como bananos, limón, manzanas y mangos tienen una asociación protectora.

La tabla 3 muestra el resultado del análisis multivariado ajustado por la presencia de HP, buscando verificar la asociación entre los factores de riesgo seleccionados y el CG. Las variables incluidas en el modelo fueron seleccionadas basándonos en el resultado del análisis univariado. Los resultados muestran que la historia familiar de cáncer gástrico, el consumo de alcohol, el antecedente de tabaquismo como también la ingesta de nabos y trigo son factores de riesgo independientes para el desarrollo de CG con un RR que oscila entre 2.2 y 4.3.

Tabla 1
Riesgos relativos asociados de cáncer gástrico en pacientes con infección por *helicobacter pylori*

Variable	Casos (n=) N(%)	Controles (n=) N(%)	Riesgo relativo	IC 95%
Edad (mediana) (Rango)	60 años 22-88	58 años 20-81	0.997	0.98-1.02
Sexo (% hombres)	62.4	62.4	1.03	0.60-1.76
Serología positiva HP	58(68.2)	123(72.4)	0.821	0.47-1.45
Historia familiar cáncer no gástrico	12 (14)	50(26)	0.463*	0.23-0.93
Historia familiar cáncer gástrico	16(19)	19(11)	1.816	0.88-3.78
Tabaquismo actual	14(16)	22(13)	1.340	0.65-2.78
Antecedente de tabaquismo	43(51)	44(26)	2.949**	1.70-5.10
Consumo de alcohol	38(48)	42(25)	2.482	1.43-4.32
Nivel socioeconómico y educativo				
bajo	55(66.5)	68(40)	2.85**	1.65-4.92
Alto	29(34.5)	102(60)	1	
Uso de refrigerador	76(90)	152(89)	0.961	0.411-2.25
Ingesta alta de sal	27(32)	46(27)	1.305	0.736-2.31
Disponibilidad de acueducto	74(87)	153(90)	0.742	0.33-1.667

*p<0.05 **p<0.05

Tabla 2
Riesgos relativos indirectos de cáncer gástrico asociado con la ingesta de ciertos alimentos

Alimento	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%
Frijolo	0.302	0.104-0.881
Plátano	0.166	0.056-0.496
Nabos	2.165	1.095-4.279
Cebolla	0.421	0.219-0.810
Ajos	0.487	0.284-0.837
Trigo	1.779	1.029-3.074
Manzana	0.375	0.201-0.701
Mango	0.513	0.278-0.948
Yogur	0.550	0.309-0.981

Tabla 3
Riesgo relativo indirecto de cáncer gástrico ajustado por serología positiva para H. pylori análisis multivariado*

Variable	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%
Ant. familiares de cáncer gástrico	3.211	1.310-7.871
Tabaquismo	2.967	1.501-5.867
Consumo alcohol	3.970	1.877-8.400
Ing. mensual < 3 salarios mínimos	0.323	0.085-0.633
Nabos	4.362	1.829-10.403
Trigo	2.223	1.117-4.421
Plátano	0.101	0.027-0.376
Manzana	0.177	0.078-0.403

* Controlado por edad, sexo y serología para H. pylori.

DISCUSIÓN

Este trabajo es pionero en la búsqueda de la asociación entre infección por HP y CG en Colombia, un país con una de las incidencias más altas de CG en el mundo. Nuestros resultados no demuestran que la infección por HP constituya un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CG e identificamos otros factores familiares, ambientales y dietéticos asociados con el riesgo de presentar CG.

Nuestro estudio muestra una prevalencia de HP en pacientes con CG de 68% que es similar a la reportada por la mayoría de los investigadores, y la falta de asociación entre HP y CG se explica por la alta incidencia de infección en nuestro grupo control (72%) que es mucho mayor que la encontrada en estudios de este tipo realizados en otras poblaciones pero similar a las reportadas por otros autores en Colombia que informan prevalencia de HP entre pacientes sintomáticos que oscila entre 68 y 88%[20-22].

Aunque hay suficiente evidencia en la literatura que apoya la asociación entre la infección por HP y el CG, la mayoría de los estudios publicados han sido realizados en poblaciones con baja prevalencia de infección por HP y tasas bajas de CG.

Loffeld y colaboradores en un estudio de casos y controles encontraron que el CG era más frecuente entre individuos infectados por HP que entre donantes de sangre sanos[10]. De la misma manera Talley y colaboradores en un estudio de casos y controles demuestran una asociación significativa entre la infección por HP y CG distal[11]. Forman y colaboradores muestran asociación entre CG e historia de infección por HP con un riesgo relativo de 2,77 (IC 95% 1.04 - 9.79)[12].

En un estudio de cohortes de japoneses radicados en Hawaii, Nomura y cols. Informan un incremento del riesgo de CG asociado con la infección por HP con un riesgo relativo de 6,0 (IC 95% 2,1-17,3)[13].

Estudios serológicos de cohortes muestran una relación entre la infección por HP y el CG; los resultados sugieren que la infección aumenta hasta 3 veces el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico y que este riesgo puede ser hasta 8 veces mayor cuando el tiempo entre el diagnóstico de la infección y la aparición de la neoplasia alcanza 15 años[14].

Sipponen y cols. Encontraron una diferencia significativa en la prevalencia de infección por HP entre los pacientes con cáncer gástrico y el grupo control, en este estudio la prevalencia de infección por HP fue similar en cáncer gástrico intestinal y difuso[15].

Buruk y colaboradores informan una diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de la infección por HP entre pacientes con cáncer gástrico y un grupo control conformado por pacientes con gastritis crónica y/o úlcera gástrica[16].

Los estudios epidemiológicos muestran que la infección por HP y el carcinoma gástrico son más frecuentes en países pobres, en desarrollo como también entre individuos con bajas condiciones socioeconómicas aún en países desarrollados[17-19].

Varios estudios han implicado al HP tanto en el cáncer intestinal como el difuso[14,17], sin embargo, trabajos recientes han encontrado una clara asociación entre el HP y el carcinoma de tipo intestinal[23,28].

Un estudio japonés encontró una asociación entre HP y cáncer gástrico temprano de tipo intestinal en el 79% de los casos y esta asociación fue sólo de 29% en CG de tipo difuso[27].

Toda esta evidencia publicada conduce a considerar al HP como un factor etiológico importante para el desarrollo de CG con un riesgo atribuible que alcanza el 70% y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a incluirlo entre el grupo de carcinógenos tipo I.

A pesar de toda esta evidencia publicada, la información obtenida de países en desarrollo es insuficiente para confirmar si la asociación descrita se mantiene en circunstancias en las que la prevalencia de cáncer sea alta y simultáneamente se encuentren tasas muy elevadas de infección entre individuos sin cáncer.

Países africanos que al igual que Colombia presentan tasas muy altas de infección por HP tienen una incidencia muy baja de CG[28], lo que junto con nuestros resultados sugiere que la asociación entre HP y CG en Colombia donde coexisten otros factores socioeconómicos y ambientales no es tan evidente.

A pesar de la asociación descrita entre la infección y el CG de tipo intestinal, en nuestra serie el análisis de los dos subgrupos de casos tampoco encuentra asociación entre la infección y un tipo histológico de cáncer.

La duración de la infección por HP parece ser importante como factor de riesgo para el desarrollo del CG, es así como el riesgo se incrementa 8 veces cuando el intervalo entre la infección y la aparición de la neoplasia alcanza los 15 años[15]. Hay diferencias importantes entre los países en relación con la edad de adquisición de la infección, en India el 83% de la población menor de 20 años está infectada, en Colombia la prevalencia de la infección en niños menores de 10 años alcanza el 69% mientras que en Bélgica sólo el 4.2% de los individuos están infectados[29,30], nuestro diseño no nos permite determinar la duración de la infección entre nuestros pacientes.

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que sujetos con úlcera duodenal tienen una baja incidencia de CG lo que hace aún más difícil explicar como el mismo agente etiológico claramente relacionado con la producción de úlcera duodenal no sea responsable de una alta incidencia de CG en estos pacientes. Posiblemente la explicación a este fenómeno esté en la presencia de diferentes cepas patógenas de HP específicamente la productora de toxina CagA que parece ser la más involucrada en la carcinogénesis. Sin embargo, Mitchel y colaboradores no encontraron una asociación entre la presencia de anticuerpos contra la toxina CagA del HP y el desarrollo de CG lo que hace pensar que esta toxina no es la directamente responsable de la carcinogénesis o por lo menos que no es el único factor involucrado[31]. Sozzi y colaboradores muestran cómo la infección con HP CagA positivo se asocia con una mayor frecuencia de atrofia antral y de metaplasia intestinal, lo que sugiere que la presencia de esta toxina sí confiere un riesgo mayor para el desarrollo de CG[32].

Estudios epidemiológicos demuestran que el CG es más frecuente en poblaciones con pobres condiciones socioeconómicas aún en países desarrollados, en nuestro estudio confirmamos que el nivel socioeconómico y de educación bajo constituye un factor de riesgo para el desarrollo de CG.

Aspectos dietéticos, genéticos y ambientales han sido implicados en el desarrollo de CG[33-38] nuestros resultados muestran la importancia de factores de riesgo como la ingesta de nabos y trigo que son componentes importantes de la dieta de regiones con

alta incidencia de CG en Colombia y que deben motivar la realización de trabajos que confirmen la importancia de estos y otros componentes dietéticos, igualmente se confirmó que el tabaquismo y el consumo de alcohol al igual que la historia familiar de CG constituyen factores de riesgo.

También encontramos algunos factores especialmente componentes dietéticos que aparecen como protectores y que deben ser motivo de investigaciones futuras con diseños que permitan confirmar la importancia de esta asociación protectora y tratar de determinar si la coexistencia de estos factores de riesgo y protectores junto con diferencias en la prevalencia de la infección por HP podrían explicar las variaciones en la incidencia entre las regiones de nuestro país.

Entre las fortalezas de nuestro estudio hay que destacar el tamaño de la muestra que nos daba un adecuado poder para detectar diferencias entre los dos grupos, de recolección de la información en forma prospectiva nos permitió investigar múltiples variables nutricionales, ambientales y socioeconómicas que no son fáciles de investigar en estudios retrospectivos. La detección de la infección por HP usando métodos serológicos nos disminuía la posibilidad de resultados falsos negativos dados por el uso reciente de antibioticoterapia empírica que es usual en nuestro medio.

Nuestro estudio también presenta limitaciones, como en cualquier estudio que involucre factores dietéticos pueden presentarse sesgos especialmente de recordación, esto es importante si tenemos en cuenta que nuestros casos ya conocían el diagnóstico de cáncer cuando fueron incluidos en el estudio. Es evidente también que la decisión de incluir pacientes sintomáticos en el grupo control explica la alta tasa de infección por HP en este grupo lo que definitivamente influyó en el resultado negativo del estudio para demostrar la asociación entre HP y CG.

En conclusión nuestros resultados sugieren que en Colombia donde un gran número de individuos están infectados por HP, el CG tiene una etiología multifactorial. La infección por HP puede estar involucrada pero factores genéticos, ambientales y dietéticos parecen ser importantes en la progresión del proceso de carcinogénesis. El resultado de nuestro estudio evidencia la necesidad de continuar investigando para establecer la importancia de otros factores responsables del cáncer gástrico en individuos infectados por el HP.

AGRADECIMIENTOS

Doctora Adriana Pérez. Bioestadística. Unidad de Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana.

Departamento de Patología, Hospital Universitario de San Ignacio.

El desarrollo de este trabajo se logró gracias a recursos provenientes del convenio de colaboración USAID - Universidad Javeriana.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diagnóstico de salud. Ministerio de Salud Pública Colombia. Bogotá, 1984.
2. Cuello C., Correa P., Haenszel W., *et al.* *Gastric cancer in Colombia y Cancer risk and suspect environmental agents.* J. Natl Cancer Inst. 1976, 47: 1015-1020.
3. Buiatti E., Pali D., Decarli A., *et al.* *A case - control study of gastric cancer and diet in Italy.* Int. J. Cancer, 1989; 44: 611-616.
4. Buiatti E., Pali D., Decarli A., *et al.* *A case - control study of gastric cancer and diet in Italy II.* Int. J. Cancer. 1990; 45: 896-901.
5. Jedrychowski W., Wahrendorf J., Popiela T., *et al.* *A case control study of dietary factors and stomach cancer risk in Poland.* Int. J. Cancer 1986; 37: 837-842.
6. Risch H., Jain M., Choi W., *et al.* *Dietary factors and the incidence of cancer of stomach.* Am J., Epidemiology 1985; 947-957.
7. Negri E., La Vecchia C., D'Avanzo B. *et al.* *Salt preference and the risk of gastrointestinal cancers.* Nutrition and cancer. 1990; 14: 227-232.
8. Correa P., Cuello C., Fajardo L.F., *et al.* *Diet and gastric cancer: nutrition survey in a High-Risk area.* JNCI, 1983, 70: 673-678.
9. González C., Sanz M. Marcos G., *et al.* *Occupation and gastric cancer in Spain.* Scand J. Work Environ. Health 1991; 17: 240-247.
10. Loffeld R.J., Willems I., Flendrig J.A., *et al.* *Helicobacter pylori and gastric carcinoma.* Histopatology, 1990; 17, 6: 537-541.
11. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Waver A., *et al.* *Gastrin adenocarcinoma and helicobacter pylori infection.* J. Natl. Cancer Inst. 1991; 83, 23: 1734-1739.
12. Forman D., Newell D.G., Fullerton F., *et al.* *Association between infection with helicobacter pylori an risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation.* BMJ. 1991, 302: (6788) 1302-1305.
13. Nomura A., Stemmermann G., Chyou P.H., *et al.* *Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii.* NEJM 1991; 325, 16: 1132-1136.
14. Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P., *et al.* *Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma.* NEJM 1991; 325, 16: 1127-1131.
15. Sipponen P., Kosunen T.U., Valle J., *et al.* *Helicobacter pylori infection and chronic gastritis in cancer.* J. Clin. Pathol 1992; 45, 4: 319-323.
16. Buruk F., Berberglu U. Park I. *et al.* *Gastric cancer and helicobacter pylori infection.* Br. J. Surg. 1993; 80, 3: 378-379.

17. Graham D.Y., Malaty H.M., Evans D.G., *et al.* *Epidemiology of helicobacter pylori infection in asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status.* Gastroenterology 1991; 100: 1495.
18. Wiggins C.L., Becker T.M., Key C.R., Samet J.M. *Stomach cancer among New Mexico's American Indians, Hispanic whites and non hispanic whites.* Cancer Res 1989; 49: 1595.
19. Howson C.P., Hiyama T., Wynder E.L. *The decline in gastric cancer. Epidemiology of an unplanned triumph.* Epidemiol Rev 1986; 8: 1-27.
20. García del Risco F., Caraballo J.M., Urbina D. *Helicobacter pylori en sujetos sintomáticos con úlcera duodenal, úlcera gástrica y dispepsia no ulcerosa en Cartagena.* Rev. Colomb Gastro 1994 IX; 4: 188-189.
21. Rodríguez A., Márquez A., Dennis R., Alvarado J. *Asociación entre campylobacter pylori y dispepsia ulcerosa y no ulcerosa.* Univérsitas Médica, 1989; 30: 3 7-11.
22. Alvarado J., Rodríguez A., Dueñas Y., Hani A., Rojas M. *Asociación entre infección por helicobacter pylori y enfermedad acidopéptica en poblaciones indígenas colombianas.* Rev. Colomb. Gastro. 1996 XI; 3: 105-107.
23. Correa P., Ruiz B. *Campylobacter pylori and gastric cancer.* In: Rathbone B, Heatley RV, eds. *Campylobacter pylori and gastroduodenal disease.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989: 139-145.
24. Parsonnet J., Vandersteen D., Goates J., *et al.* *Helicobacter pylori infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma.* J Natl. Cancer Inst. 1991; 83: 640.
25. Tatsuta M., Iishi H., Okuda S., *et al.* *The association of helicobacter pylori with differentiated type early gastric cancer.* Cancer 1993; 72: 1841.
26. Holcombe C. *Helicobacter pylori: the African enigma.* Gut 1992; 33: 429-431.
27. Perr F., Ghos Y., Dore S., *et al.* *Prevalence of helicobacter pylori in children from countries with different socioeconomic conditions and identical trends in incidence of gastric cancer. The second symposium on gastric cancer and helicobacter pylori.* Argo Gastroenterol Clin 1995; 8 (Suppl 6): 2 (A4).
28. Blecker U., Lanciers S., Hauser B., *et al.* *Helicobacter pylori positivity in Belgium.* Acta Gastroenterol Belg 1995; 58: 31-34.
29. Mitchell H., Hazell S., Li Y Hu P.J. *Serological response to specific helicobacter pylori antigens: antibody against CagA antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country the Am J. of Gastro.* 1996; 91: 9, 1785.

30. Sozzi M., Valentini M., Figura N. De Paoli P. Tedeschi R.M., Gloghini A., Serraino D. Poletti M. Carbone A. *Atrophic Gastritis and intestinal metaplasia in helicobacter pylori infection: the role of CagA status*. The Am J. of Gastroenterol 1998, vol. 93; 3: 375.
31. Tsugane S., Kabuto M. Imai H., et al. *Helicobacter pylori dietary factors and atrophic gastritis in five japanese populations with different gastric cancer mortality*. Cancer Causes Control 1993; 4: 297-305.
32. Correa P., Cuello C., Duque E. *Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants*. J. Natl Cancer Inst 1970; 44 297-306.
33. Coggon D., Barker D.J., Cole R.B., Nelson M. *Stomach cancer and food storage* J. Natl Cancer Inst. 1989; 81: 1178-1182.
34. Sugimura T. Wakabayashi K. *Gastric carcinogenesis: diets as a causative factor*. Med. Oncol Tumor Pharmacother 1990; 7: 87.
35. Sugimura T. *New environmental carcinogens in daily life*. Trends Pharmacol Sci 1988; 9: 205.
36. Forman D. Al Dabbgh S., Knigh T., Doll R. *Nitrate exposure and the carcinogenic process*. Ann NY Acad Sci 1988; 534: 597.