

# Características clínicas y epidemiológicas de la infección por *Helicobacter pylori* en una población de Los Andes venezolanos

LILIBETH DE SOUSA DE ABREU\*, LIBIA VÁSQUEZ PAREDES\*, JUDITH VELASCO CARRILLO\*, DONATELLA PARLAPIANO D'ANNA\*\*.

\*Laboratorio de Síndromes Gastrointestinales y Urinarios "Lic. Luisa Vizcaya" (SGU). Departamento de Microbiología y Parasitología. Facultad de Farmacia y Bioanálisis. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela.

\*\*Unidad de Gastroenterología. Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (I.A.H.U.L.A). Facultad de Medicina. Mérida. Venezuela.

*lilibeth72@yahoo.com, livasquez@cantv.net, velascocjudith@hotmail.com, dparlapiano@hotmail.com*

## RESUMEN

*H. pylori* es la causa de la enfermedad bacteriana gastrointestinal más común del mundo, se ha asociado a gastritis, úlcera péptica y como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico y linfoma, pudiendo afectar a cualquier estrato social, raza, género, grupo etario, aunque evidentemente con distinta frecuencia. La presente investigación tuvo como objetivo determinar la frecuencia de infección por *H. pylori* en una población de los Andes venezolanos, y su relación con algunas características clínicas y epidemiológicas, para lo cual se evaluaron 147 pacientes (97 dispépticos y 50 asintomáticos) a los cuales se les tomó muestras de biopsia gástrica para cultivo, histología, coloración de Gram y prueba de la ureasa. La frecuencia de infección en la totalidad de los pacientes fue de 75,5%. No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de *H. pylori* y variables como edad, género, procedencia, hábito alimenticio, ingesta de agua y consumo de vegetales crudos. Se observó asociación estadísticamente significativa entre infección por *H. pylori* y patología gástrica, encontrándose la gastritis asociada en el 91 % de los pacientes.

## PALABRAS CLAVE

*Helicobacter pylori*, epidemiología, patología gástrica.

## ABSTRACT

*H. pylori* is the cause of the gastrointestinal bacterial illness more common of the world, it has associated with gastritis development, peptic ulcer and factor of

risk for the development of gastric cancer and lymphoma, being able to affect to any social stratum, race, gender, age, although evidently with different frequency. The present investigation had as objective to determine the infection frequency for *H. pylori* in a population from the venezuelan Andes, and its relationship with some clinical and epidemiological characteristics, for that which 147 patients were evaluated (97 dyspeptic and 50 asymptomatic) to which were taken samples of gastric biopsy for culture, histology, Gram staining and ureasa test. The infection frequency in the entirety of the patients was of 75,5%. It was not relationship statistically significant between the presence of *H. pylori* and variables as age, gender, origin, nutritious habit, ingest of water and consumption of raw vegetables. Association was observed statistically significant among infection for *H. pylori* and gastric pathology, being the gastritis associated in 91% of the patients.

## AGRADECIMIENTO

Al Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología e Innovación (FONACIT. Proyecto N° F-2000001633, Ministerio de Ciencia y Tecnología, Caracas-Venezuela) y al Consejo de Desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico (CDCHT, Proyecto N° FA- 326-04-07-B. Universidad de los Andes. Mérida. Venezuela) por financiar esta investigación.

## INTRODUCCIÓN

Se estima que alrededor de la mitad de la población mundial está infectada por *H. pylori* (Hernández, 2001).

El interés por estos bacilos Gram negativos comienza en 1983 cuando Warren y Marshal publican el primer

trabajo sobre la presencia de bacterias curvadas en biopsias gástricas de pacientes con gastritis y úlcera péptica, a partir de entonces son innumerables los trabajos que tratan de evaluar diversos aspectos de la infección por este microorganismo, sin embargo, aun quedan muchos aspectos por dilucidar con respecto a la epidemiología, adquisición y propagación de la enfermedad. Se ha atribuido a *H. pylori* una pronunciada asociación de etiología para la úlcera gástrica, duodenal y la gastritis crónica tipo B, aceptándose la asociación de la bacteria como favorecedora en el desarrollo del carcinoma gástrico y linfoma de tipo MALT (Moss y Sood, 2003).

Al revisar la prevalencia de infección por *H. pylori* publicada en la bibliografía médica se puede observar una amplia variación entre las diversas zonas estudiadas. La región de los Andes venezolanos presenta una alta tasa de mortalidad por cáncer gástrico (Plummer et al., 2000; Domínguez-Bello et al., 2002) y siendo *H. pylori* un factor reconocido para el desarrollo de cáncer gástrico, también se ha reportado una alta prevalencia de dicha infección, tal es el caso de Peraza et al. (1991) quienes reportaron una prevalencia de 69,9%.

En Venezuela, se ha reportado una elevada frecuencia de *H. pylori* en biopsia gástrica, al respecto, Berroteran et al. (2001) encontraron una prevalencia de 45% en el Distrito Capital, y en estudios realizados en Mérida, por Bracho et al. (1995) y González et al. (1999) reportaron un 77% y 82% respectivamente, en pacientes con trastornos gastroduodenales. Aparentemente no existe predisposición genética para la adquisición de *H. pylori* (Dehesa et al., 1994). No obstante, en Estados Unidos en los blancos no hispanos, la colonización durante la niñez es escasa y se incrementan en la edad adulta a diferencia de los negros y los hispanos donde *H. pylori* se adquiere en etapas más tempranas de la vida (Graham et al., 1991).

El género no parece ser una variable de riesgo esencial, hombres y mujeres tienen tasas similares de colonización (González et al., 1999; Pueyo et al., 1998). El mayor factor de riesgo parece corresponder al nivel socioeconómico del individuo durante su niñez y adolescencia. Como factor predictivo, por otra parte, también se consideran factores de importancia la falta de agua potable intradomiciliaria y el hacinamiento (Dehesa et al., 1994). En un estudio peruano se pone en evidencia que el agua de consumo puede ser una vía importante de adquisición de la infección en países en vías de desarrollo, especialmente en aquellos casos en los que las condiciones sanitarias la hacen vulnerable de ser contaminada (Klein et al., 1991). Recientemente Karita et al. (2003) en Japón detectaron ADN de *H. pylori* en aguas de pozos y en las familias que consumían esta agua.

La prevalencia de la infección por *H. pylori* aumenta con la edad en todas las poblaciones estudiadas (Pueyo et al., 1998; Pilotto y Salvest, 2002). Sin embargo, unos de los rasgos más significativos de la infección en el mundo es la diferencia en la aparición de la infección en los niños de países desarrollados y en vías de desarrollo. En el mundo desarrollado la infección no es frecuente en la infancia y toma importancia en la vida adulta. Es posible que mejoras en el modo de vida, higiene y comodidades que han tenido lugar en un gran número de sociedades durante el último siglo hayan hecho menos frecuente la infección por *H. pylori* (Thomas, 1995).

Por todo lo anteriormente expuesto, el presente estudio se realizó con la finalidad de conocer la frecuencia de infección por *H. pylori* en una población de los Andes venezolanos que acudieron a la consulta del Servicio de Gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), durante el período de Abril a Agosto de 2004, así como también determinar la relación entre los factores clínico-epidemiológicos y la infección por *H. pylori*.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Población y muestra:**

El universo del presente estudio comprendió a todos aquellos pacientes que acudieron a consulta del Servicio de Gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), durante el período de Abril a Agosto del 2004.

De este universo, se seleccionó una muestra (N) aleatoria simple, de 97 pacientes adultos que presentaron síntomas dispépticos. Se excluyeron aquellos pacientes que hubiesen recibido terapia antibiótica o inhibidora de la bomba de protones cuatro semanas previas al estudio, antagonistas de los receptores de histamina dos semanas previas al estudio y neutralizantes o citoprotectores en un lapso de una semana antes del estudio.

La muestra fue estimada estadísticamente mediante contraste de una proporción muestral con respecto de una proporción poblacional, fijando el error estimado y el nivel de error alfa.

Para el grupo control se tomaron 50 pacientes asintomáticos (que no presentaran síntomas dispépticos) que asistieron a consulta gastroenterológica por otro motivo (evaluación por estreñimiento, hemorroides, pérdida de peso).

A cada paciente se le explicaron los procedimientos a los cuales sería sometido y se les solicitó una autorización por escrito para ser incluido en la investigación de acuerdo a las normativas éticas y legales

para ensayos clínicos, previa aprobación del Comité de Ética del IAHULA. A aquellos pacientes que manifestaron su voluntad de ser incluidos en la investigación se les llenó un cuestionario para la recolección de datos pertinentes al estudio, el cual fue evaluado mediante el coeficiente de validez de contenido (Cvc) utilizando la técnica de juicio de expertos (Hernández-Nieto, 2002). El grupo de expertos estuvo conformado por dos microbiólogos y un gastroenterólogo, profesores de la Universidad de los Andes.

### **Recolección y procesamiento de muestras**

Posteriormente, previa anestesia local y sedación consciente, el médico gastroenterólogo realizó una gastroscopia utilizando un equipo de video endoscopia digestiva marca Olympus® modelo CV-100 con gastroscopio tipo GIF-130. Se obtuvieron 6 muestras de mucosa gástrica, 3 de antro y 3 de fundus, las cuales se extrajeron de la pinza con una aguja estéril para cada una y se colocó una de ellas en test de ureasa, otra biopsia se colocó en tubos eppendorf con 0,5 ml solución salina fisiológica estéril para cultivo y Gram modificado y el fragmento restante se colocó en Formaldehído al 10% para posterior estudio histopatológico, el cual fue realizado mediante coloración de Giemsa modificada y Hematoxilina-Eosina. Con la coloración de Giemsa modificado se determinó la presencia del *H. pylori*. Los hallazgos histológicos observados por Hematoxilina-Eosina fueron clasificados de acuerdo al sistema internacional de Sydney (Dixon, 1996). Este procedimiento se realizó con las muestras procedentes de antro y de fundus.

Cada fragmento de biopsia fue dividido para realizar coloración de Gram y macerado en 200 µl de SSF en un micromortero para siembra en dos medios de cultivo:

- Agar Belo Horizonte diferencial: Agar Infusión Cerebro Corazón (BHI) suplementado con 10 % de sangre de caballo e indicador 2,3 difenil tetrazolium (Queiroz et al., 1987).

- Agar Belo Horizonte selectivo diferencial: Agar BHI suplementado con 10 % de sangre de caballo, indicador 2,3 difenil tetrazolium y suplemento antibiótico (Dent®[Oxoid]: Vancomicina 5.0 mg, Anfotericina B 2.5 mg, Lactato de Trimetoprim 2,5 mg, Cefsulodin 2,5 mg).

Para la generación de la atmósfera microaerofílica necesaria, se usó el método propuesto por Hernández y Rivera (1992). Posteriormente las jarras se incubaron en estufa a una temperatura de 37°C durante 3- 7 días.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 10.0. Se realizó

análisis descriptivo para conocer las frecuencias absolutas y relativas de infección por *H. pylori* en las muestras estudiadas.

Para el estudio de las características epidemiológicas la totalidad de la población (pacientes dispépticos y asintomáticos) fue dividida en dos grupos de acuerdo a la presencia o no de infección gástrica por *H. pylori*, a saber: Grupo I: pacientes con infección gástrica por *H. pylori* y Grupo II: pacientes sin infección gástrica por *H. pylori*.

Las variables categóricas se expresaron como porcentajes y se compararon mediante Chi cuadrado  $\chi^2$  o test de Fisher.

El grado de concordancia entre el cultivo en antro y fundus, se evaluó a través de la metodología de Medidas Simétricas para Variables Nominales, utilizando tablas de contingencia 2 x 2, y se clasificó de acuerdo al coeficiente Gamma.

## **RESULTADOS Y DISCUSION**

La información obtenida por múltiples investigaciones de carácter epidemiológico han mostrado que la infección por *H. pylori* ocurre en la población mundial (Moos y Sood, 2003; Sugiyama y Asaka, 2004; Guarner, 2004).

La incidencia de *H. pylori* en relación con la patogenia en el tracto gastrointestinal superior ha sido ampliamente difundida, encontrándose una mayor frecuencia de asociación en países en vías de desarrollo (Brown, 2000).

En la presente investigación, del total de pacientes evaluados 75,5% (111) estaban infectados por *H. pylori*, resultados semejantes han sido reportados por Pueyo et al. (1998) en España quienes encontraron una frecuencia de 75%, así mismo, en Mérida-Venezuela, Bracho et al. (1995) y González et al. (1999) reportaron frecuencias de 77.1% y 82.8%, respectivamente. Plummer et al. (2000) en Táchira, a través de serología encontraron frecuencias similares en casos y controles.

Se evaluó la concordancia entre el cultivo en antro y fundus gástrico, encontrándose correlación estadísticamente significativa para el cultivo en ambas porciones del estómago. Por lo que se recomienda la toma en un solo sitio anatómico, siendo el antro el nicho habitual de *H. pylori*.

Es importante resaltar que no se observó diferencia significativa entre la presencia de *H. pylori* en pacientes dispépticos (77.3%) y asintomáticos (72%), esto sugiere que una vez adquirida la infección por *H. pylori* ésta persiste en la mucosa gástrica por años o décadas en ausencia de sintomatología, cabe destacar que la mayoría de las personas infectadas no desarrollan manifestaciones de la enfermedad, en este orden de

ideas, otros estudios sugieren que *H. pylori* está asociado a alteraciones histopatológicas aun en ausencia de sintomatología (Piñero et al., 1989).

La tabla 1 muestra la frecuencia de infección por *H. pylori* según las características epidemiológicas, encontrando que para ambos grupos estudiados, la edad predominante fue entre 25 y 35 años, igualmente el género femenino. No obstante, estas variables no se encontraron asociadas de forma estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) con la infección por *H. pylori*, aunque existió una mayor frecuencia en los grupos etarios de menor edad, pues es bien sabido que en países en vías de desarrollo la infección se adquiere en etapas tempranas de la vida y aumenta con la edad, en controversia a estos estudios (Grahan et al., 1991; Pueyo et al., 1998; Malaty, 2000) en el presente estudio no se observó aumento de frecuencia de infección por *H. pylori* con la edad. Con respecto al género, algunos autores han reportado una mayor prevalencia en algún género (Berroteran et al., 2001; Ramírez-Ramos et al., 2004), no obstante, la mayoría de los estudios no encuentran diferencias significativas entre ambos

géneros (Bracho et al., 1995; González et al., 1999; Pueyo et al., 1998).

En cuanto a la procedencia de los pacientes, en su mayoría provenían del medio rural, sin embargo, este dato no fue estadísticamente significativo, se ha establecido que el mayor factor de riesgo lo constituye la clase socioeconómica (Grahan et al, 1991; Dehesa et al., 1994; Brown et al., 2000), aunque este aspecto no fue evaluado en la presente investigación es bien sabido que los pacientes que acuden al Servicio de Gastroenterología del IAHULA, son de clase baja indistintamente provengan de áreas rurales o urbanas.

En adición a los factores relacionados con la edad, la asociación con el consumo de agua ha sido propuesta en la búsqueda de las posibles vías transmisión, dentro de este contexto, Thomas et al. (1992) sugieren que *H. pylori* está presente en heces de niños en áreas endémicas, aumentando así la posibilidad de contaminación fecal de aguas y alimentos que pudieran servir como vehículos para la transmisión (Hopkins et al., 1993), en vista de ello, se evaluaron aspectos como hábito alimenticio e ingesta de agua. Al respecto, Berroteran et al. (2001) encontraron que aquellos pacientes que ingerían alimentos preparados en casa exhibieron un mayor porcentaje de positividad, comparativamente con los que ingerían alimentos en la calle, dato este estadísticamente significativo, sin embargo, en la presente investigación no se encontró relación estadísticamente significativa, coincidiendo con González et al. (1999). La relación entre la procedencia de agua de consumo no reveló resultados estadísticamente significativos, hallazgo que coincide con otros autores (González et al. 1999; Berroteran et al., 2001).

De modo similar tampoco se observó relación significativa en cuanto al consumo de vegetales crudos, pues la totalidad de los pacientes sin infección y el 92,8 % de los que poseían *H. pylori*, manifestaron consumir vegetales crudos en su dieta, al respecto, González et al. (1999) no encontraron asociación significativa. Por otro lado, recientes publicaciones asocian el consumo de brócoli con inhibición de *H. pylori* y efectos en la prevención de formación de tumor gástrico, así como asociación con baja prevalencia de gastritis crónica atrófica (Sato et al, 2004; Galan et al., 2004).

La asociación con patología gastroduodenal, aspecto más estudiado y relacionado a *H. pylori* también fue evaluado, en la tabla 2 se presentan los resultados de la frecuencia de *H. pylori* en relación al diagnóstico histológico, en la que se observa que del total de pacientes con infección por *H. pylori*, sólo el 9 % presentó mucosa gástrica normal, encontrándose asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ; OR=3,5) entre el diagnóstico histológico con patología

**TABLA 1**  
Frecuencia de infección por *Helicobacter pylori* según características epidemiológicas

Características epidemiológicas	<i>H. pylori</i> +		<i>H. pylori</i> -		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
<b>Grupo etario (años)</b>						
15-25	28	(25,2)	7	(19,4)	35	(23,8)
26-35	36	(32,4)	11	(30,6)	47	(32)
36-45	23	(20,7)	6	(16,7)	29	(19,7)
46-55	21	(19,0)	6	(16,7)	27	(18,4)
56-65	1	(0,9)	4	(11,1)	5	(3,4)
≥66	2	(1,8)	2	(5,6)	4	(2,7)
<b>Género</b>						
Masculino	34	(30,6)	10	(27,8)	44	(29,9)
Femenino	77	(69,4)	26	(72,2)	103	(70,1)
<b>Procedencia</b>						
Urbana	29	(26,1)	5	(13,9)	34	(23,1)
Rural	82	(73,9)	31	(86,1)	113	(76,9)
<b>Ingesta de Agua</b>						
Manantial	2	(1,8)	1	(2,8)	3	(2,0)
Acueducto	24	(21,6)	5	(13,9)	29	(19,7)
Hervida	41	(36,9)	17	(47,2)	58	(39,5)
Filtrada	44	(39,6)	13	(36,1)	57	(38,8)
<b>Hábito alimenticio</b>						
Hogar	54	(48,6)	14	(38,9)	68	(46,3)
Fuera del Hogar	9	(8,1)	2	(5,6)	11	(7,4)
Ambos lugares	48	(43,2)	20	(55,5)	68	(46,3)
<b>Consumo de vegetales crudos</b>						
Si	103	(92,8)	36	(100)	139	(94,6)
No	8	(7,2)	0	(0)	8	(5,4)
<b>Total</b>	111	(100)	36	(100)	147	(100)

gástrica, presentando gastritis en algún grado el 91% de los pacientes con infección por *H. pylori*. Al respecto, Bracho et al. (1995) y González et al (1999) obtuvieron una asociación de 100% y 80% respectivamente.

**TABLA 2**

Infección por *Helicobacter pylori* según diagnóstico histológico

GCA: Gastritis crónica activa.  
GCA + mi: Gastritis crónica activa + metaplasia intestinal  
GF: Gastritis folicular

## CONCLUSIONES

- La frecuencia de infección por *H. pylori* en la totalidad de los pacientes evaluados fue elevada (75,5%).
- No se observó diferencia estadísticamente significativas entre la frecuencia de infección por *H. pylori* en pacientes dispépticos (77.3%) y pacientes asintomáticos (72%).
- Hubo concordancia estadísticamente significativa entre el cultivo en antro y fundus.
- No se observó relación estadísticamente significativa en cuanto a la infección por *H. pylori* y variables epidemiológicas como edad, género, procedencia, hábito alimenticio, ingesta de agua y consumo de vegetales crudos.
- Se obtuvo asociación estadísticamente significativa entre infección por *H.pylori* y patologías gástricas como gastritis (91%).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Berroteran, A., Perrone, M., Correnti, M., Cavazza, M., Tombazzi, C., Lecuna, V., Goncalvez, R. 2001. **Prevalencia de *Helicobacter pylori* en el estómago y placa dental de una población en Venezuela.** Acta Odontol. Venezol. Vol.39 (2): 35-41
- Bracho, S., Vizcaya, L., Velásquez, A., Casanova, G. 1995. **Valoración de la Prueba de la Ureasa, Cultivo y Coloración de Gram en la investigación de *Helicobacter pylori* de Biopsias Gástricas.** Rev. Fac. Farm. 33: 10-14.
- Brown, L.M. 2000. ***Helicobacter pylori*:**

**epidemiology and routes of transmisión.** Epidemiol. Rev. Vol. 22 (2): 283-297.

Dehesa, M., Larish, J., Morán, S. 1994. **Factores de riesgo involucrados en la infección por *Helicobacter pylori*.** [En red] disponible en: [www.facmed.mx/bmd/textocompleto/revotras/mdsur/enemar97/p-11.htm](http://www.facmed.mx/bmd/textocompleto/revotras/mdsur/enemar97/p-11.htm)

Dixon, M. 1996. **International Workshop on the Histopathology of Gastritis.** AJSP. 20:1161-1181.

Domínguez-Bello, M., Beker, B., Guelrud, M., Vivas, J., Peraza, S., Perea, M., Perichi L. 2002. **Short report: Socioeconomic and Seasonal variations of *Helicobacter pylori* infection in Patients in Venezuela.** Am. J. Trop. Med. Vol. 66 (1): 49-51.

Galan, M.V., Kishan, A.A., Silverman, A.L. 2004. **Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report.** Dig Dis Sci. Vol. 49 (7-8):1088-90.

González, G., Sealey, M., Vizcaya, L., Casanova, G. 1999. **Infección por *Helicobacter pylori* en pacientes y donantes de sangre.** IX Congreso Venezolano de Bioanálisis. XI Jornadas Científicas de la Sociedad de Bioanalistas Especialistas, P 19.

Graham, D.Y, and Go, M. 1993. ***Helicobacter pylori*: current status.** Gastroenterol. 105: 279-282.

Guarner J. 2004. **The Spectrum of Gastric Disease Associated with *Helicobacter pylori* and Other Infectious Gastritides.** Curr Gastroenterol Rep. 6(6):441-446.

Hernández, F. y Rivera, P. 1992. **A low cost method for production of the gaseous environment for isolation of *Helicobacter pylori*.** Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 34, 167-169.

Hernández, T. M. (2001) ***Helicobacter pylori*. La bacteria que mas infecta al ser humano.** Rev. Cub. Alim. Nutr. Vol. 15 (1): 42-54.

Hernández-Nieto, R. 2002. **Contribuciones al Análisis Estadístico: Análisis comparativo de la sensibilidad (estabilidad y consistencia) de varios coeficientes de variación relativa y el Coeficiente de Variación Proporcional (Cvp) en diferentes prototipos de distribuciones aleatorias. El Coeficiente de Validez de Contenido (Cvc) y el Coeficiente KAPPA, en la determinación de la Validez de contenido, según la Técnica de Juicio de Expertos.** Mérida, Venezuela: Universidad de Los Andes - IESINFO (Instituto de Estudios en Informática)

Hopkins, R., Vial, P., Ferrecio, C, Ovalle, J., Prado, P., Sotomayor, V., Russell, R., Waaserman, S., Morris, G. 1993. **Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in Chile: Vegetables May Serve as One Rute of Transmisión.** J. Infec. Dis. 168: 222-226.

Karita, M., Teramukai, S., Matsumoto, S. 2003. **Risk of *Helicobacter pylori* Transmission from Drinking Well Water Is Higher than that from Infected**

**Intrafamilial Members in Japan.** Dig. Dis. & Scienc. Vol. 48 (6):1062-1067.

Klein, P.D, Gilman, R., Graham, D., Gaillour, A., Opekum, Smith, E. 1991. **Water source as a risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children.** Lancet. Vol 337:1503-6.

Malaty, H., Kumagai, T., Tanaka, E., Ota, H., Kiyosawa, K., Grahan, D., Katsuyama, T. 2000. **Evidence from a Nine Years Birth cohort Study in Japan of Transmission Pathways of *Helicobacter pylori* Infection.** J. Clin. Microbiol. Vol. 38 (5): 1971-73.

Moss, S., Sood, S. 2003. ***Helicobacter pylori* (Gastrointestinal Infections.)** Cur. Op. in Infect. Dis. Vol. 16(5):445-451.

Peraza S, Castro D, Oliver WE, Cano E, Sanchez V, Andrade O, Vivas J. 1991. **Histologic study of *Helicobacter pylori* in 265 consecutive gastric biopsias.** Gen. Vol. 45 (3):163-6.

Pilotto, A., Sallest, N. 2002. ***Helicobacter pylori* infection in geriatrics.** Helicobacter. 7 (Supp 1): 56-62.

Piñero, R., Urrestarazu, M., Serrano, N., Gonzales, R., Olavaria, R., Moncada, S., Khasale, M., Poleo, J. 1989. **Frecuencia de *Campylobacter pylori* en venezolanos aparentemente sanos y asintomáticos.** Gen. 43 (4): 276-278.

Plummer, M., Vivas, J., Fauchere, J., Del Giudice, G., Pena, S., Ponzeto, A., López, G., Miki M., Oliver, W., Munoz, N. 2000. ***Helicobacter pylori* and Stomach Cancer: A Case-Control Study in Venezuela.** Cancer

Epidemiol, Biomark & Prevent. 9: 961-965.

Pueyo, A., M., Huarte, M.P., Jiménez, C. 1998. **Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*.** Vol.21. Suplem 2. [En red] disponible en: [www.cfnavarra.es/anales/textos/vol21/supl2/supl2/suple2a.html](http://www.cfnavarra.es/anales/textos/vol21/supl2/supl2/suple2a.html)

Queiroz, D., Mendes, E., Rocha, G 1987. **Indicator Medium for Isolation of *Campylobacter pylori*.** J. Clin. Microbiol. Vol. 25 (12): 2378-2379.

Ramirez-Ramos, A., Gilman, R.H., Watanabe-Yamamoto, J., Rosas-Aguirre, A. 2004. **Epidemiologic study of *Helicobacter pylori* infection in Perú.** Acta Gastroenterol. Latinoam. Vol. 34 (2):69-78.

Sato, K., Kawakami, N., Ohtsu, T., Tsutsumi, A., Miyasaki, S., Masumoto, T., Oiré, S., Haratani, T., Kobayashi, F., Araki, S. 2004. **Brócoli consumption and chronic gastritis among Japanese males: an epidemiology investigation.** Acta. Med. Okayama. 58 (3): 127-33.

Sugiyama T, Asaka M. 2004. ***Helicobacter pylori* infection and gastric cancer.** Med Electron Microsc. Vol. 37(3):149-57.

Thomas, J.E. 1995. **Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*.** En: López- Brea (Ed). *Helicobacter pylori: Microbiología, Clínica y Tratamiento.* Mosby /Doima Libros. Madrid España: P 23-31.

Warren JR, Marshal B. 1983. **Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis.** Lancet 1: 1273-1275.