

Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori* ¿Sí o no?

William Otero · Santafé de Bogotá, Colombia

Desde hace más de 100 años se sospechaba que el estómago humano podía ser infectado y en la historia más reciente, a mediados de la década del 70, Steer y colaboradores documentaron la presencia de bacterias espirales en el estómago asociadas a inflamación de la mucosa (1), pero no pudieron cultivarlas quizá por no disponer de adecuados métodos de cultivo. En abril de 1982 el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se cultivó por primera vez en el Hospital Royal Perth de Australia gracias a la insistencia de Barry Marshall, residente de medicina interna que rotaba por el laboratorio del doctor Stewart Goodwin (2). En la actualidad más del 50% de la población adulta mundial tiene infección por *H. pylori* considerándose que es la segunda infección bacteriana crónica más frecuente en el humano después de las caries dentales (3). Los más afectados son los países subdesarrollados, encontrándose que cuatro de cada cinco personas están infectadas a los 20 años (4). En Colombia el 50% de los niños de clase media están infectados a los 10 años de edad (5) y en algunas poblaciones muy pobres el 80% tiene la infección a los ocho años (6). En una muestra de adultos de Bogotá, el 80% están infectados a los 30 años de edad (7).

H. pylori tiene gran variación genética e inicialmente se identificaron dos fenotipos básicos: uno que produce citotoxina vacuolizante (Vac A) y otro que no la produce (8, 9), los tipos I y II respectivamente. La Vac A produce vacuolización en cultivos celulares y su administración oral a ratones produce inflamación y úlceras gástricas (9). Todos los *H. pylori* tienen el gen que la codifica (vac A), pero solamente la expresan el 50 a 60% de ellos (8, 9), los cuales también tienen el gene cag A o "gene asociado a la citotoxina", que codifica la síntesis de la proteína Cag A (120 a 140 KD) (10,11), la cual es altamente antigénica y desencadena la producción de anticuerpos identificables por serología. Las cepas Cag A positivas producen inflamación más severa que las Cag A negativas por mayor inducción de interleukina 8 (IL-8) en el epitelio gástrico (10, 11). Algunos investigadores han encontrado que el tipo I se asocia más frecuentemente a úlceras o carcinomas (10-12) pero otros han encontrado igual prevalencia en pacientes con gastritis simple, úlceras pépticas o cáncer (4, 13-15). Además, con frecuencia hay infección simultánea con múltiples cepas que pueden intercambiar secuencias genéticas (16). Estos hallazgos destacan la importancia de los factores del huésped en las consecuencias de la infección o la necesidad de clasificar de otra manera a este

germen. Esta clasificación en tipos I y II puede considerarse una simplificación de la alta variabilidad de *H. pylori*. Se identificó totalmente su DNA en 1977 (17) y con las nuevas técnicas de estudio genético se logró en 1999 que fuera la primera bacteria de la cual se tienen dos secuencias completas del genoma (18). Posee 1600 genes y sólo un 7% de su secuencia está presente en una cepa pero no en la otra (18). El gene vac A tiene varias familias de alelos de la región media del genoma (m1, m2, m3, etc.) y otro tanto en la región de la secuencia de señal (s1a, s1b, s2, s3, etc) y esto permite infinidad de combinaciones posibles como por ejemplo s1m1, s1am2, o s2m2, etc., que no tienen el gen cagA y no producen la citotoxina CagA (9, 11, 12). Esta alta variabilidad incluyendo la isla de patogenicidad, un segmento de DNA de más de 40 genes que incluyen el Pic B, Pic A, Ice A, cagA, entre otros (9, 17), implica que ya no basta conocer la epidemiología general de *H. Pylori* sino su epidemiología molecular. Posiblemente esta variabilidad es la que le permite adaptarse a la diversidad humana e influye en la expresión clínica final.

Helicobacter pylori solo coloniza la mucosa gástrica y a pesar de la intensa respuesta inmunoinflamatoria que desencadena en el huésped no logra ser eliminado, persistiendo durante toda la vida a no ser que se erradique con antibióticos o aparezca metaplasia intestinal extensa o atrofia gástrica como resultado del daño progresivo que él produce (4, 19-21). Todos los infectados presentan gastritis crónica generalmente asintomática y sólo un pequeño grupo tendrá enfermedades clínicas importantes (19-21). Desde su descubrimiento se ha acumulado suficiente evidencia de que es el agente etiológico del 90% de las úlceras duodenales y del 80% de las úlceras gástricas (4, 8, 22), "las úlceras pépticas son enfermedades infecciosas". Su presencia aumenta el riesgo de úlcera de cinco a siete veces o en una de cada seis personas infectadas (23). El tabaquismo aumenta el riesgo de úlcera dos veces y el consumo de AINES diez a 20 veces (23). De igual manera *H. pylori* está relacionado con los linfomas MALT (tejido linfoide asociado a mucosa) y la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) lo considera un carcinógeno tipo I (19). Teniendo en cuenta su capacidad para adaptarse a un amplio espectro de microambientes gástricos, ser inaccesible a muchos antimicrobianos, causar múltiples enferme-

Dr. William Otero Regino: Jefe de Gastroenterología, Director Científico de Médicos Asociados S.A, Santafé de Bogotá.

dades en circunstancias normales y evadir la respuesta inmune, no hay razón para considerarlo un comensal (23, 24). No se tienen respuestas definitivas de por qué esta infección produce diferentes consecuencias: gastritis crónica antral o corporoantral, úlceras, linfomas MALT o cáncer gástrico (CG). En general el CG y la úlcera duodenal son enfermedades mutuamente excluyentes. Es muy excepcional que ambas ocurran en el mismo paciente y por ello se dice que la úlcera duodenal "protege contra el CG" (4, 22, 23). Lo más probable es que la expresión final sea multifactorial y dependa de la interacción de las diferentes cepas del microorganismo, factores ambientales y las características del individuo tales como el género, el antecedente de tabaquismo, la dieta, la genética, la edad de adquisición de la infección, los grupos sanguíneos y la capacidad secretora de ácido pre-infección (8, 23-26). Las personas que intrínsecamente son hipersecretoras de ácido (mayor masa de células parietales), cuando se infectan con *H. Pylori* tendrán gastritis crónica antral, que es el patrón asociado con úlcera duodenal y las normosecretoras o hiposecretoras tendrán más precozmente gastritis crónica corporoantral, que es el patrón topográfico asociado a úlcera gástrica y CG (27). Es posible que existan otros factores que influyan en el tipo de gastritis.

H. pylori es un patógeno inusual altamente evolucionado por su capacidad para infectar el estómago a pesar de su contenido ácido y mantenerse dentro de él sin ser eliminado. Estas facultades dependen de múltiples factores. Por su gran contenido de ureasa hidroliza la urea en CO₂ y amonio, con lo cual mantiene un microambiente alcalino a su alrededor y con sus flagelos unipolares se desplaza rápidamente hasta el moco gástrico; con proteínas especiales se adhiere a receptores específicos en el epitelio gástrico (28-30). Después de la colonización gástrica produce daño permanente y simultáneamente logra evadir los fuertes mecanismos de defensa gracias a diversos factores: variabilidad genética, transformación constante de sus epitopes antigénicos, secreción de antígenos de membrana ("muerte altruista") que sobrepasa la relativamente escasa respuesta humoral local, superóxido dismutasa y catalasas que inactivan radicales libres de los fagocitos, inhibidores de secreción de HCl, poca antigenicidad de sus lipopolisacáridos e inhibidores de la Ig A (28-30). Las cepas mutantes que no poseen catalasas y superóxido dismutasa son fácilmente eliminadas. El daño al estómago se produce de manera directa con amoniaco/amonio, Vac A, lipopolisacárido, fosfolipasas, proteasas, a través de citoquinas, radicales libres y mecanismos de autoinmunidad entre otros (28-30). Al igual que en otras infecciones, el resultado dependerá de la inmunidad natural y adquirida. Al contacto con el epitelio gástrico la primera anomalía histológica es la infiltración por neutrófilos reclutados fundamentalmente por la IL-8 producida inicialmente por el epitelio gástrico; sucesivamente aparece el denso infiltrado linfocitario y la formación de prominentes nodulos linfoides

con centros germinales (20,28-30). Así mismo se producen anticuerpos específicos, pero lo más prominente es la respuesta celular, con un patrón de citoquinas fundamentalmente Th1 (30-31) que, como veremos, es "equivocada" y favorece la persistencia de la infección. Normalmente el patrón de citoquinas varía dependiendo del tipo de estímulo o agresión: bacteriana intra o extracelular, viral, autoinmune etc. Según el estímulo el linfocito Th se polariza hacia Th1 o Th2 (32). La respuesta Th1 aumenta la inmunidad mediada por células, activa macrófagos y reacciones de hipersensibilidad retardada. Se desencadena en respuesta a infecciones intracelulares, enfermedades autoinmunes destructivas, enfermedad de Crohn, etc.; los mediadores son IL-2, FNT, interferon gama. La respuesta Th2 se produce por infecciones extracelulares, parasitosis, autoinmunidad sistémica y alergias y sus mediadores son factor de crecimiento transformante beta, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 (30-32).

H. Pylori es un germen extracelular y paradójicamente desencadena una respuesta Th1 y mínima Th2, que no es la ideal y este "error" del huésped ayuda a explicar la persistencia de la infección (30, 31). El conocimiento de estos eventos ha sido muy importante para el desarrollo de las vacunas terapéuticas contra *H. pylori* cuya eficacia dependerá de la posibilidad de manipular la respuesta hacia un patrón Th2 (31). Una explicación para el "enigma africano", esto es, mucho *H. pylori* y pocas úlceras pépticas y pocos CG, puede ser que por las frecuentes infecciones por helmintos existe una permanente respuesta Th2 (30). Esta hipótesis se ha fortalecido con el reciente hallazgo en un modelo experimental en el cual se demostró que la infección simultánea de *Helicobacter* con helmintos produjo una respuesta Th2 con marcada reducción de atrofia gástrica a pesar de la inflamación crónica y la alta colonización por *Helicobacter* (33). La importancia de la respuesta celular Th1 en la producción final de úlceras pépticas se ha reconocido recientemente al observar que los pacientes con trasplante renal sometidos a inmunosupresión, no tenían úlceras pépticas ni gastritis severa, a pesar de la alta prevalencia de *H. pylori* (34).

El CG es el segundo cáncer más frecuente en el mundo después del cáncer pulmonar (35). En Colombia es la principal causa de muerte por cáncer (36), con una incidencia de aproximadamente 100 casos por 100.000 habitantes año (37). En Estados Unidos la incidencia es 10 veces menor (35). Lo que ocurre en nuestro país es totalmente distinto al África, hay mucho *H. pylori* y mucho cáncer.

Desde el descubrimiento de *H. pylori* progresivamente se han acumulado evidencias de su papel etiológico en el CG. El primer apoyo fuerte provino de tres estudios epidemiológicos de casos y controles los cuales demostraron lo siguiente: la gastritis crónica es un precursor del CG, las tasas de incidencia de este tumor son paralelas a las tasas de prevalencia de la infección por *H. pylori*, la infección precede el desarrollo del cáncer y el riesgo de los infectados de

padecer cáncer es tres a ocho veces mayor (OR) que el de los no infectados y además que el 40 a 50% de los cánceres de cuerpo y antro eran secundarios a *H. pylori* (riesgo atribuible) (38-40). Estos estudios sugirieron que también influían en el desarrollo de los cánceres otros factores como la edad de infección por *H. pylori*, la dieta o diferencias en la acidez gástrica. Los resultados de esos estudios fueron la base para que la IARC considerara a *H. pylori* un carcinógeno para el ser humano (19). Algunos autores consideraron que fue influenciada más por la plausibilidad biológica que por la evidencia disponible en ese momento (41). El grupo de estudio EUROGAST investigó la prevalencia de anticuerpos anti-*H. pylori* en 17 poblaciones de Europa, Japón y Estados Unidos encontrando un riesgo relativo estimado de seis veces (42). Otros estudios serológicos no han encontrado mayor prevalencia de *H. pylori* en pacientes con CG (43-45) y esto ha influido para que muchos clínicos todavía duden de la asociación. En un excelente metaanálisis sobre estudios de cohorte y casos y controles publicados desde 1990-1996, se concluyó que *H. pylori* es un factor de riesgo para CG (46). Como epílogo de esta interesante historia, recientemente tres grupos japoneses obtuvieron evidencia experimental en el erbil mongoliano de la asociación de *Helicobacter* y CG (47-49).

Durante mucho tiempo se ha reconocido que el cáncer gástrico en la mayoría de los casos es multifactorial y el resultado final de un proceso de múltiples pasos que incluyen: gastritis crónica superficial -atrofia gástrica-, metaplasia intestinal completa - metaplasia intestinal incompleta - displasia - cáncer (50, 51). *H. pylori* es extracelular y por sí mismo no es carcinogénico. Sin embargo, causa inflamación crónica activa que produce hiperproliferación celular en medio de abundantes radicales libres de oxígeno y óxido nítrico generados por las células inflamatorias que pueden causar toxicidad al DNA de las células que están con alta replicación y producir mutaciones irreversibles (8, 35, 50, 51). La presencia de sustancias antioxidantes como el ácido ascórbico evita la acción de los radicales libres y adicionalmente bloquea la producción de compuestos nitrosos (8, 35, 50, 51). Entre los cofactores están la excesiva ingesta de sal, de compuestos nitrosos, la deficiencia de antioxidantes en la forma de verduras y frutas frescas, la edad, el sexo masculino (50, 51). En esta cadena de eventos *H. pylori* es el disparador por su demostrada capacidad para producir las lesiones histológicas gástricas. Además de los cofactores mencionados, es indudable que las características genéticas del individuo son la base final de la susceptibilidad ("nuestro futuro no está en las estrellas sino en nuestros genes", dijeron Watson, Crick y Wilkins). Si bien hasta el momento no se ha podido dilucidar la base genética de este tumor, Azuma y col encontraron que el alelo DQA1*0102 protege contra la atrofia gástrica en los infectados por *H. pylori* mientras que su ausencia es un factor de riesgo para la cadena de eventos histológicos producidos por la infección (52). Como conclusión de este modelo

multicausal, podemos decir que *H. pylori* no es una causa suficiente ni necesaria para producir CG. Causa suficiente: si la causa está presente, el efecto siempre ocurrirá. Causa necesaria: si la causa está ausente el efecto no puede ocurrir (53).

En este número de la revista, Rodríguez y colaboradores presentan los resultados de un interesante trabajo de casos y controles sobre la asociación entre *H. pylori* y cáncer gástrico (54). Entre sus hallazgos es importante destacar varios aspectos. Al igual que otros importantes trabajos publicados (46), ellos encontraron asociación positiva entre el CG y el antecedente de CG en familiares de primer grado, lo mismo que entre aquél y el bajo nivel socioeconómico (35, 46). El riesgo relativo de estas asociaciones fue de 3.2 y 2.85 respectivamente. Teniendo en cuenta que se trata de un estudio de casos y controles probablemente sería preferible expresar la fuerza de la asociación a través de la razón de disparidad (RD) u Odds Ratio (OR) (55). Las razones para estas asociaciones no pueden deducirse con exactitud pero la pobreza puede ser una variable de confusión y probablemente lo que refleja es la alta prevalencia de *H. pylori* adquirida desde la infancia en este grupo de personas que desde edades muy tempranas comparten las mismas condiciones ambientales (4, 8, 22, 35). Con relación al antecedente familiar, no podría negarse tampoco la participación de *H. pylori* (56). Es sorprendente que en un grupo control 73% de los pacientes con *H. pylori* tuvieron mucosa gástrica normal, ya que consistentemente se ha demostrado que virtualmente todas las personas con *H. pylori* tienen algún grado de gastritis crónica (19-21, 50, 51).

La similitud en la prevalencia de *H. pylori* entre los casos y los controles probablemente no permite inferir que no hay asociación causal entre este microorganismo y el CG, ya que pueden existir algunas explicaciones. Lo más probable es que este hallazgo refleje la pérdida de la colonización por la bacteria en un estómago con atrofia ya que en los pacientes con CG, la atrofia y la metaplasia intestinal son las lesiones precursoras y por lo tanto son más frecuentes en ellos (4, 9, 22, 24, 50, 51). Al desaparecer la infección, los anticuerpos anti-*H. pylori* disminuyen progresivamente hasta desaparecer y por lo tanto no son detectados por serología (57). Recientemente, utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar *H. pylori* en biopsias gástricas, se encontró que 15.6% de pacientes que habían sido negativos con la prueba de ELISA, fueron positivos con la PCR (58). Estos resultados tienen coherencia con la mayor prevalencia de *H. pylori* en los cánceres tempranos que en los avanzados, 92.7% vs 66.5% (59, 60). Habría sido interesante e importante que los autores hubieran estratificado por grupos de edad los casos y los controles para conocer la prevalencia de la infección en los mismos y ver su comportamiento a través del tiempo. Con esta estratificación, el grupo del doctor Hunt (46) encontró que en el grupo de 20-29 años, la asociación tuvo una RD de 9.29 (IC 95% 3.4, 34.04) y en el grupo de 70

años y más la RD fue de 1.05 (IC 95% 0.73, 1.5), la cual no fue estadísticamente significativa y analizando de manera rápida los intervalos de confianza, incluso se podría pensar que *H. pylori* en algunos casos es protector de CG, ya que el límite inferior de ese intervalo es menor de 1. Sin embargo, la más probable explicación de este último resultado es que en los ancianos ha ocurrido la pérdida de la colonización debido a la atrofia después de una infección de larga duración (4,11). La forma ideal para explorar la causalidad de *H. pylori* en el CG en este tipo de estudios sería tomar la muestra serológica mucho antes de que aparezca la enfermedad, como se investigó en los estudios epidemiológicos pioneros en establecer esta asociación (38-40) o utilizar métodos más sensibles que permitan detectar aun mínimas concentraciones de anticuerpos y resolver la posibilidad de falsos negativos.

En estudios de otros países se ha encontrado que los controles hospitalarios generalmente tienen una mayor prevalencia de la infección que los controles poblacionales (46) pero la similitud encontrada en el presente estudio, seguramente se debe a la alta prevalencia de la infección en nuestro medio, como dicen los autores.

Si bien los nabos y el trigo aparecen como factores de riesgo para CG, son necesarios, como dicen los autores, estudios adicionales para verificar tal asociación, aunque no puede descartarse que exista un sesgo de memoria, que es uno de los inconvenientes en los estudios de casos y controles.

Aunque actualmente se tenga la más fuerte y consistente evidencia del papel etiológico de *H. pylori* en CG, incluyendo estudios experimentales, es necesario continuar investigando en nuestro medio su comportamiento en este tumor, así como los de otros factores como lo ha hecho el grupo de la Universidad Javeriana.

Siendo el CG una entidad multicausal, los potenciales cofactores que se identifiquen deberán recorrer el largo camino de la causalidad que ya transitó *H. pylori* que si bien no es exhaustivo, ha cumplido con los siguientes requisitos: temporalidad, consistencia, plausibilidad biológica, fuerza de la asociación, coherencia y evidencia experimental.

Referencias

1. Steer HW. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 1975;25:1203-1210.
2. Goodwin CS. *Helicobacter pylori*: 10th anniversary of its culture in April 1982. *Gut* 1993;34:293-294.
3. Cohen JC. Evolving therapies for peptic ulcer diseases: *Helicobacter pylori* treatment. *Gastroenterologist* 1995;3:289-300.
4. Breuer TH, Malaty HM, Graham DY. The epidemiology of *H. pylori* - Associated gastroduodenal diseases. In: Rrnt PB, Michetti P, Smith PD (eds). The immunobiology of *Helicobacter pylori*: The Pathogenesis to prevention. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1-14.
5. Gutiérrez O, Otero W, Prieto J, et al. Seroprevalencia de la infección por *H. pylori* en niños. *Rev Col Gastroenterol* 1997;12:105.
6. Gutiérrez O. *Helicobacter pylori* "una revolución del siglo XXI". Monografía ABBOTT 1996.
7. Sierra F, Gutiérrez O, Gómez Mc, y cols. Campylobacter pylori en úlcera duodenal, gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa. *Acta Med Colomb* 1990;5:74-83.
8. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. *InfDis Clin North Am* 1998;12:185-200
9. Axon ATR. Are all *Helicobacters* equal?. Mechanisms of gastroduodenal pathology and their clinical implications. *Gut* 1999;45(Suppl 1): 11-14
10. Covacci A, Censini S, Bugnoli M, et al. Molecular characterization at the 128-kDa immunodominant antigen of *Helicobacter pylori* associated with cytotoxicity and duodenal ulcer. *Proc Natl Acad Sci* 1993;30:5791-5795
11. Weel JF, van der Hulst RW, Gerrits Y, et al. The interrelationship between cytotoxin gene A, vacuolating cytotoxin, and *Helicobacter pylori*- related disease. *J Infect Dis* 1996;173:1171-5.
12. Ruddi J, Jolb C, Maiwald M, et al. Diversity of *Helicobacter pylori* vac A and cag A genes and relationship to Vac A and cag A protein expression, cytotoxin production, and associated diseases. *J Clin Microbiol* 1998;36:944-8.
13. Park SM, Park J, Kim JG, et al. Infection with *Helicobacter pylori* expressing the cag A gene is not associated with a risk of developing peptic ulcer diseases in Korean patients. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:923-927
14. Mitchell HM, Hazel SL, Li YY, et al. Serological response to specific *Helicobacter pylori* antigens: antibody against Cag A antigen is not predictive of gastric cancer in a developing country. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1785-1788
15. Machachai V, Tangkijvanch P, Wannachi N. Cag A and VacA: Virulence factors of *Helicobacter pylori* in thai patients with gastroduodenal diseases. *Helicobacter* 1999;4:143-147
16. Kidd M, Lastovica AJ, Atherton JC, et al. Heterogeneity in the *Helicobacter pylori* Vac A and Cag A genes. *Gut* 1999;45:499-502
17. Tomb JF, White O, Kerlavange AR, et al. The complete sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1997;388:539-47.
18. Alm RA, Ling LS, Moir DT, et al. Genomic sequence comparison of two unrelated isolates of the human gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* 1999;397:176-180
19. International Agency for Research on Cancer. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risk to humans., Vol 61. Schistosomes, liver flukes, and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC 1994.
20. Genta RM, Hammer HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection. *Hum Pathol* 1993;577-583.
21. Dixon MF. *Helicobacter pylori* and peptic ulceration: Histopathological aspects. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:125-130.
22. Howden CW. Clinical expressions of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Med* 1996;100(5A):27S-34S.
23. Graham DY, Rackel RE, Fendrick M, et al. Scope and consequences of peptic ulcer disease. *Postgraduate Medicine* 1999;105(3):?????
24. Axon ATR. *Helicobacter pylori* is not a comensal. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;(15):S1-S4
25. Low JA, Falk V, Varenburg C, et al. Distribution of *Helicobacter pylori* colonization and associated gastric inflammatory changes. Differences between patients with duodenal ulcer and gastric ulcers. *J Clin Pathol* 1993;46:745-756.
26. Go MF. What are the host factors that place an individual at risk for *Helicobacter pylori* -associated disease. *Gastroenterology* 1997;113:S15-S20
27. Lee A, Dixon MF, Danson Sj, et al. Local Acid Production And *Helicobacter pylori*: a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. *Eur J gastroenterol Hepatol* 1995;7:461-465.
28. Mobley HLT. *Helicobacter pylori* factors associated with disease development. *Gastroenterology* 1997; 113: S21-S28.
29. Suerbaum S, Hur C, Josenhans C, et al. Pathogenesis and virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol* 1999;15:S11-S16.
30. D'Elis MA, Andersen LP, Del Prete G. Inflammation and host response. *Curr Opin Gastroenterol* 1998;14:S15-S19
31. Bamford KB, Hunt R, Müller M, et al. Gastric T cells and *H. pylori*: regulation of pathogenesis and prevention. In: Rrnt PB, Michetti P, Smith PD (Eds). The immunobiology of *Helicobacter pylori*: The pathogenesis to prevention. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997: 227-235.
32. Reiner SL, Seder RA. T helper cell differentiation in immune response. *Curr Opin Immunol* 1995;7:360-366.
33. Fox JM, Dangler CA, Beck PL, et al. Intestinal helminth infection modulates inflammation and reduces gastric atrophy in a mouse model of *Helicobacter* infection. *Gastroenterology* 2000;118:1226A.
34. Hruby Z, Myska-Bijak K, Goscianiak G, et al. *Helicobacter pylori* in kidney allograft recipients: high prevalence of colonization and low incidence of inactive inflammatory lesions. *Nepfron* 1997;75:25-29.
35. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:89-104.
36. Boletín Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá 1998.

37. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970;**44**:297-307.
38. Nomura A, Stemmerman GN, Chyou P, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *New England J Med* 1991;**302**:1132-1136.
39. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Eng J Med* 1991;**325**:1127-1131.
40. Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and the risk of gastric cancer. *BMJ* 1991;**302**:1302-1305.
41. Muñoz N, Pisani P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;**6**:1097-1103.
42. The Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;**341**:1359-62.
43. Webb PM, Yu MC, Forman D, et al. An apparent lack of association between *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in China. *Int J Cancer* 1999;**67**:603-607.
44. Ruddi J, Muller M, von Herbay A, et al. Lack of association of *Helicobacter pylori* seroprevalence and gastric cancer in a population with low gastric cancer incidence. *Scand J Gastroenterol* 1995;**30**:958-963.
45. Wee A, Kang JY. The M. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumor histology. *Gut* 1992;**33**:1029-1032.
46. Huan J, Srhidar S, Chen Y, et al. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998;**114**:1169-1179.
47. Wartanabe T, Tada M, Nagai H, et al. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;**115**:642-648.
48. Honda S, Fujioka T, Tokieda M, et al. Development of *Helicobacter pylori* - induced gastric carcinoma in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;**58**:4255-4259.
49. Sugiyama A, Maruta F, Ikeno T, et al. *Helicobacter pylori* infection enhances N-Methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in the Mongolian gerbils. *Cancer Res* 1998;**58**:2067-2069.
50. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992;**52**:6735-6740.
51. Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;**19**(Suppl 1):S37-S43.
52. Azuma T, Ito S, Sato F, et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric carcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998;**82**:1013-1018.
53. Maya JM, Torres Y. Concepto de causa, medición de riesgos y sus aplicaciones. En: Blanco JH, Maya JM (Eds) Fundamentos de Salud Pública CIB, Medellín 1999: 36-46.
54. Rodríguez A, Alvarado J, Sandler RS, Hani A, Sanmiguel CP, Gómez G. Asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en Colombia. *Acta Med Colomb* 2000; **25**:112-116.
55. Rothman KJ. Modern Epidemiology, Lippincott-Raven Press Publishers, Sec Edi 1998.
56. Parsonnet J. When Heredity is Infectious. *Gastroenterology* 2000;**118**:222-224.
57. Crabtree JE, Wyatt JI, Sobala GM, et al. Systemic and mucosal humoral responses to *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Gut* 1993;**34**:1339-1343.
58. Wu Ms. *Helicobacter pylori*. Seronegative gastric carcinoma: a subset of gastric carcinoma with distinct clinicopathologic features. *Hepatogastroenterology* 1998;**45**:2432-2436.
59. Asaka M, Kimura T, Kato M, et al. Possible role of *H. pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer* 1994;**73**:2691-2694.
60. Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, et al. And the Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma Among Young Adults. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibody and gastric carcinoma among young adults. *Cancer* 1995;**75**:2789-2783.