

Asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en Colombia

Alberto Rodríguez, Jaime Alvarado, Robert S. Sandler, Albis Cecilia Hani, Claudia Patricia Sanmiguel, Gabriel Gómez · Santafé de Bogotá, Colombia

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.

Material y Métodos: se compararon 85 pacientes con cáncer gástrico 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 los controles en relación con la infección por HP. Los antecedentes de tabaquismo, de consumo de alcohol y un pobre nivel socioeconómico fueron más comunes en los pacientes con CG. El consumo de trigo y nabos constituye un factor 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 (*Acta Med Colomb* 2000;25:112-116).

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

Introducción

El cáncer gástrico (CG) es una de las causas de muerte más importantes y se constituye en la segunda neoplasia maligna fatal más frecuente en el mundo.

Su frecuencia de presentación varía entre diferentes zonas geográficas; Colombia es uno de los países con mayor incidencia en el mundo y se encuentran 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 se han propuesto en la patogénesis del CG siendo los más importantes la ingesta de sal, algunos componentes dietéticos, las deficiencias de vitaminas y minerales, las condiciones socioeconómicas, las 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 baja prevalencia de la infección y tasas de prevalencia de CG menores a las observadas en nuestro país, por lo cual 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, de acuerdo con la localización y el tipo histológico y su relación con otros factores dietéticos, ambientales y

Dr. Alberto Rodríguez: Profesor Asociado de Medicina Interna y Gastroenterología; Dr. Jaime Alvarado: Profesor Titular de Medicina Interna y Gastroenterología; Dr. Robert S. Sandler: MPH. Departamento de Medicina, Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill; Dra. Albis Cecilia Hani: Jefe Unidad de Gastroenterología, Subdirectora Científica, Hospital Universitario de San Ignacio; Dr. Claudia Patricia Sanmiguel: Profesor Asistente de Medicina Interna y Gastroenterología; Dr. Gabriel Gómez, Profesor Asociado de Cirugía. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario de San Ignacio. Santafé de Bogotá.

familiares independientemente de la presencia o no de infección por *HP*.

Material y métodos

El estudio fue realizado en la unidad de gastroenterología del HUSI, una institución universitaria de tercer nivel. Los pacientes fueron captados de los servicios de consulta externa, hospitalización de medicina interna y cirugía y especialmente de la unidad de endoscopia; también fueron incluidos algunos 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 que tenían antecedente de cirugía gastroesofágica y en los que no fue posible recolectar toda la información necesaria. No fue necesario 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 dos controles que fueron emparejados con los casos por edad y género. El primer grupo de controles estaba conformado por pacientes con síntomas dispépticos y diagnóstico endoscópico e histológico de gastritis crónica y el segundo 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 55% de prevalencia de infección por *HP* en el grupo control y un nivel alfa de 0.05.

La información consignada en los cuestionarios se digitó en una base de datos usando el programa dbase y la verificación y el análisis se hicieron 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 (OR) con 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 rango entre 20 y 88 años, con un predominio del género masculino que constituyó 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 las 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 (OR 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 (OR 2.95 95% IC 1.7 - 5.1). El consumo de alcohol también fue más frecuente en el

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

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	Riesgo relativo	IC 95%
Edad				
(Mediana)	60 años	58 años	0.997	0.98-1.02
(Rango)	22-88	20-81		
Sexo (% hombres)	62.4	62.4	1.03	0.60-1.76
Serología positiva <i>HP</i>	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				

grupo de casos. Un nivel socioeconómico y de educación bajo fue más común en el grupo de casos (OR 2.85 95% IC 1.65 -4.92).

El antecedente de cáncer gástrico en familiares de primer grado de consanguinidad constituyó un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico (OR 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 (OR 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 son factores de riesgo mientras que el consumo de frijol, cebolla, ajos y algunas frutas como bananos, limón, manzanas y mangos tiene 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 OR que oscila entre 2.2 y 4.3.

Tabla 2. Riesgo relativo indirecto de cáncer gástrico asociado con la ingesta de ciertos alimentos

Alimento	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%
Frijol	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
Yogurt	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 informada 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%).

En el diseño del estudio se decidió incluir dos grupos control buscando diferente prevalencia de la infección en pacientes sin CG que permitiera encontrar la asociación descrita en estudios similares, sorpresivamente la prevalencia de la infección en los dos subgrupos de controles fue similar y comparable con la encontrada 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 demostraron 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 encontraron asociación entre CG e historia de infección por *HP* con 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, informaron 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 tres veces el riesgo de desarrollar carcinoma gástrico y que este riesgo puede ser hasta ocho 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 informaron 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 mostraron 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 aun en los 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 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 (29).

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 demostró 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 ocho 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 diez años alcanza el 69%, mientras que en Bélgica sólo el 4.2% de los individuos están infectados (30, 31), 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 cómo 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 (32). 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 (33).

Estudios epidemiológicos demuestran que el CG es más frecuente en poblaciones con pobres condiciones socioeconómicas aun 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 se han implicado en el desarrollo de CG (34-39). 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 éstos 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 éstos junto con diferencias en la prevalencia de la infección por *HP* pueden 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 da un adecuado poder para detectar diferencias entre los dos grupos; la 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 disminuye 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 infecta-

dos 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*.

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 to 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 cancer patients. Oca and wheat consumption were also 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 carcinogénesis.

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

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.

Referencias

- Diagnóstico de Salud. Ministerio de Salud Pública Colombia. Bogotá 1984.
- Cuello C, Correa P, Haenszel W, et al. Gastric Cancer in Colombia. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 1976;**47**:1015 - 1020.
- 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.
- 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.
- 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.
- Risch H, Jain M, Choi W, et al. Dietary factors and the incidence of cancer of stomach. *Am J Epidemiology* 1985;**947**:957.
- 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.
- Correa P, Cuello C, Fajardo LF, et al. Diet and gastric cancer: Nutrition Survey in a High-Risk area. *JNCI* 1983;**70**:673-678.
- Gonzalez C, Sanz M, Marcos G, et al. Occupation and gastric cancer in Spain. *Scand J. Work Environ. Health* 1991;**17**:240-247.
- Loffeld RJ, Willems I, Flendrig JA, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology* 1990;**17**:537-541.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, et al. Gastrin adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991;**83**:1734-1739.
- Forman D, Newell DG, Fullerton F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;**302**:1302-1305.
- Nomura A, Stemmermann G, Chyou PH, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *NEJM* 1991;**325**:1132-1136.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *NEJM* 1991;**325**:1127-11231.
- Sipponen P, Kosunen TU, Valle J, et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in cancer. *J Clin Pathol* 1992;**45**:319 - 323.
- Buruk F, Berberglu U, Park I, et al. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Br J Surg* 1993;**80**:378-379.
- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, 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.
- Wiggins CL, Becker TM, Key CR, Samet JM. Stomach cancer among New Mexico's American Indians, Hispanic whites and non hispanic whites. *Cancer Res* 1989;**49**:1595.
- Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer. Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;**8**:1-27
- García del Risco F, Caraballo JM, 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.
- Rodríguez A, Márquez A, Dennis R, Alvarado J. Asociación entre *Campylobacter pylori* y dispepsia ulcerosa y no ulcerosa. *Universitas Médica* 1989;**30**:7-11.
- 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
- Correa P, Ruiz B. *Campylobacter pylori* and gastric cancer In:Rathbone BJ Heatley RV, eds. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989:139-145.
- 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.
- Tatsuta M, Iishi H, Okuda S, et al. The association of *Helicobacter pylori* with differentiated type early gastric cancer. *Cancer* 1993;**72**:1841.
- Holcombe C. *Helicobacter pylori*: the African enigma. *Gut* 1992;**33**:429-431.
- Eslick GD, Y.Lim LL, Byles JE, Xia HH, Talley NJ. Association of *Helicobacter pylori* Infection With Gastric Carcinoma: A Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 1999;**94**:2373-2379.
- 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**:2(A4).
- Blecker U, Lanciers S, Hauser B, et al. *Helicobacter pylori* positivity in Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 1995;**58**:31-34.
- Mitchell H, Hazell S, Li Y Hu PJ. 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**:1785.
- Sozzi M, Valentini M, Figura N, et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of CagA status. *The Am J of Gastroenterol* 1998;**93**:375.
- 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.
- Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *J Natl Cancer Inst* 1970;**44**:297-306.
- Coggon D, Barker DJ, Cole RB, Nelson M. Stomach cancer and food storage. *J Natl Cancer Inst* 1989;**81**:1178-1182.
- Sugimura T, Wakabayashi K. Gastric carcinogénesis: diets as a causative factor. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1990;**7**:87.
- Sugimura T. New environmental carcinogens in daily life. *Trends Pharmacol Sci* 1988;**9**:205.
- Forman D, Al Dabbgh S, Knight T, Doll R. Nitrate exposure and the carcinogenic process. *Ann NY Acad Sci* 1988;**534**:597.