

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

## HELICOBACTER PYLORI: INFECCIÓN Y ENFERMEDAD

Claudia Patricia Acosta,\* Yexania Arboleda,\*\* Carlos Hernán Sierra\*\*\*

### RESUMEN

*Desde el descubrimiento del Helicobacter pylori, hace más de dos décadas, se ha postulado y demostrado su relación con enfermedades gastrointestinales como la gastritis, la úlcera péptica y el cáncer gástrico en muchos países alrededor del mundo. La alta prevalencia de infección y su relación con este tipo de enfermedades la caracterizan como un problema de salud pública a nivel mundial. Existen varios factores de riesgo asociados a la infección con esta bacteria como el bajo nivel socioeconómico, condiciones higiénicas inadecuadas y antecedentes familiares de enfermedades gastrointestinales.*

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori, epidemiología, gastritis, úlcera péptica, cáncer gástrico.*

### ASBTRACT

*Since the discovery of Helicobacter pylori, more than two decades ago, it has been postulated and demonstrated its relationship with gastrointestinal disease such as gastritis, peptic ulcer and gastric cancer in many countries worldwide. The high prevalence of the infection and its relationship with this type of diseases characterize the infection as public health problem in the world. There are several risk factors associated to the infection with this bacterium such as low socioeconomic status, inadequate hygiene conditions and family background of gastrointestinal disease.*

**Key words:** *Helicobacter pylori, epidemiology, gastritis, peptic ulcer, gastric cancer.*

Recibido para evaluación: noviembre 28 de 2006. Aprobado para publicación: diciembre 15 de 2006.

- \* Docente, Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.
- \*\* Bióloga, Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia.
- \*\*\* Docente, Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

**Correspondencia:** Claudia P. Acosta: [cpacosta@unicauca.edu.co](mailto:cpacosta@unicauca.edu.co); Yexania Arboleda: [yarboleda@unicauca.edu.co](mailto:yarboleda@unicauca.edu.co); Hernán Sierra: [hsierra@unicauca.edu.co](mailto:hsierra@unicauca.edu.co)

## INTRODUCCIÓN

Los estudios que permitieron la identificación de la bacteria *Helicobacter pylori*, se originaron a finales del siglo XIX. En 1893 Bizzozero y en 1896 Salomon, demostraron la existencia de microorganismos espirales en el jugo gástrico de caninos y gatos.(1) Karierttz en 1906 descubrió organismos semejantes en el jugo gástrico de pacientes con cáncer de estómago. Doenges en 1938, en un análisis de necropsias, encontró organismos espirales en el estómago de 43% de los humanos estudiados. Posteriormente, en 1979 John Robin Warren observó, en biopsias gástricas, bacterias en forma de espiral localizadas debajo de la capa mucosa.(2,3) Finalmente, en 1981, un médico gastroenterólogo, Barry Marshall se une a la investigación realizada por Warren y en 1983 identifican la bacteria *H. pylori*. Sus estudios permitieron comprobar que dichas bacterias se encontraban solamente en las muestras históricas con signos de inflamación.(4)

*H. pylori*, es una bacteria gramnegativa, microaerofílica, flagelada que tiene la capacidad de segregar diversas enzimas dentro de las cuales se encuentra la ureasa que hace el medio mucho más alcalino, propicio para el desarrollo del agente infeccioso.(5) La infección por *H. pylori* es común a nivel mundial y se ha estimado que más del 60% de la población se encuentra infectada.(6) En 1994, la Agencia de Investigación para el Cáncer (IARC) la clasificó como un carcinógeno humano de tipo I.(7)

Genéticamente *H. pylori*, presenta locus asociados a la patogenicidad. La bacteria presenta una región de más de 40 genes asociados a la virulencia denominada isla de patogenicidad (PAI), entre ellos: *iceA*, *cagA* y *vacA*. La infección de *H. pylori*, con variantes alélicas (polimorfismos genéticos) *cagA* y *vacA* positivos, está asociada con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades como el cáncer gástrico.(8,9)

Varios estudios indican que la persistencia de colonización de la bacteria induce gastritis y está asociada con el desarrollo de diferentes enfermedades gastroduodenales como gastritis crónica, úlcera péptica, maltoma y carcinoma gástrico.(10)

### Epidemiología

La alta infección de la población con *H. pylori* es un problema de salud a nivel mundial. Se ha estimado que aproximadamente el 60% de la población del mundo se encuentra infectada por la bacteria *H. pylori*.(11) En adultos, los índices de infección oscilan alrededor del 90% y su preva-

lencia varía ampliamente con la edad, la raza, la etnia y a través de las regiones geográficas.(12-15) En países en desarrollo, el 70 al 90% de la población se encuentra infectada con *H. pylori* y la mayoría adquieren la infección antes de los 10 años de edad. A diferencia, en los países desarrollados la prevalencia de infección es más baja, comprendiendo entre el 25 al 50%. Sin embargo, la prevalencia de infección es casi similar tanto en hombres como en mujeres.(16)

En Estados Unidos, el índice de la infección de *H. pylori* en niños varía extensamente, aproximadamente el 10% de niños de 10 años de edad se infectan; sin embargo, es substancialmente más alta entre las poblaciones de niños inmigrantes.(17,18) En países de América Latina, un estudio realizado en México indicó una seroprevalencia de *H. pylori* del 70% en 11.605 muestras sanguíneas de personas de diversas edades (1 a 90 años de edad).(19) En Colombia, un estudio realizado en muestras de biopsias gástricas obtenidas de diferentes zonas del país, mostró que la región Andina presentó la mayor prevalencia de infección en comparación con la Costa Atlántica.(20) Adicionalmente, otro estudio reporta que en adultos, los índices de infección oscilan alrededor del 90% y en niños el 50% se encuentran infectados a los 2 años de edad y el 90% a los 9 años de edad en las zonas rurales.(12,13)

### Factores de riesgo para infección por *H. pylori*

La forma de transmisión de la infección por *H. pylori* no está completamente dilucidada. Existen diferentes mecanismos de transmisión de la bacteria, el contacto directo de individuo a individuo se ha sugerido como la vía primaria de infección, también se considera de gran importancia la infección vía fecal-oral u oral-oral.(11) Factores como el consumo de agua contaminada, el hacinamiento en la vivienda, compartir las camas y la ausencia de agua tratada en el hogar y las prácticas higiénicas inadecuadas, también se han asociado a la infección de *H. pylori*.(11) Adicionalmente, varios estudios epidemiológicos reportan que el nivel socioeconómico bajo y el escaso nivel educativo son factores de riesgo significativo para la adquisición de la infección, asociado a las condiciones inadecuadas de la vivienda.(14,21)

La prevalencia de la infección en relación a la edad es igual para ambos sexos; sin embargo, en algunos países desarrollados, existe una mayor prevalencia de infección en hombres que en mujeres.(22) La niñez se caracteriza por ser el periodo crítico para adquirir la infección.(23) Además, se consideran factores de riesgo, los antecedentes familiares (padres) de enfermedad ulcerosa y cáncer gástrico.(24)

Se ha descrito una mayor prevalencia de infección en personas de raza negra que en blancos, independientemente de la edad, sexo, ingresos económicos, nivel educativo o consumo de tabaco y alcohol.(25) El tipo de profesión, como enfermería, odontología y médicos endoscopistas, se han asociado con un mayor riesgo para la adquisición de la infección, aunque existen algunos estudios contradictorios.(26-28)

### ***H. pylori* y gastritis**

La bacteria *H. pylori* se localiza en el epitelio de la mucosa gástrica y se adhiere a ella iniciando un proceso de colonización causando eventualmente diferentes grados de inflamación en el epitelio gástrico.(29) La persistencia de colonización de la bacteria induce gastritis y está asociada con el desarrollo de enfermedad ulcera péptica, gastritis atrófica y carcinoma gástrico.(30) La gastritis a pesar de estar asociada con la infección con *H. pylori* en pacientes infectados, ésta generalmente se caracteriza por ser asintomática.(31)

La relación entre la infección con *H. pylori* y la gastritis se ha demostrado en varios estudios, aunque existen algunos estudios contradictorios.(32,33) Uno de los estudios iniciales que permitieron conocer dicha asociación fue el estudio realizado por Marshall y Warren quienes ingirieron las bacterias de *H. pylori*.(4) Los resultados eventualmente contribuyeron a establecer la patogenicidad de la bacteria en relación con la gastritis aguda y crónica, al cumplir los postulados clásicos de Koch sobre las enfermedades infecciosas.<sup>11</sup> La infección con *H. pylori* se caracteriza por su adquisición durante la niñez y por ser la causa más común de gastritis en niños y adultos.(34)

Hoy se sabe que en general todos los individuos infectados con *H. pylori* desarrollan una gastritis crónica superficial, si no se lleva a cabo un tratamiento que permita la erradicación de la infección, tanto ésta como la inflamación se prolongan durante décadas, y en muchos casos durante toda la vida en forma activa.(35) En la mayor parte de los casos, más del 85% de esta inflamación está asociada con la infección por *H. pylori*. Por lo tanto, se puede afirmar que ésta es la causa más importante de gastritis crónica.(36) Esta infección se ha convertido en un serio problema de salud pública debido a su capacidad de producir inflamación crónica de la mucosa gástrica, úlcera gástrica y por ser factor que predispone al cáncer gástrico en la edad adulta.(37) En la actualidad, la comunidad científica ha mostrado un interés creciente en esta bacteria, en virtud de su alta relación con la enfermedad ulcerosa péptica y el cáncer gástrico.

### ***H. pylori* y úlcera péptica**

Diferentes estudios a nivel mundial han confirmado la hipótesis inicial que la bacteria *H. pylori* se encuentra asociada a la enfermedad úlcera péptica (UP) en adultos.(38,39) La prevalencia de UP es difícil de estimar debido a la naturaleza subjetiva de sus síntomas y a su similitud con otros desórdenes dispépticos; sin embargo, en los pacientes con UP se reporta una prevalencia de infección por *H. pylori* entre el 90 al 95%.(39) En Estados Unidos se reportan prevalencias menores a las reportadas en otros países, adicionalmente la evidencia actual muestra una disminución de la incidencia de UP, entre hombres y mujeres.(39)

Kurata y Nogawa demuestran que la tasa de prevalencia de UP que se atribuye a la infección por *H. pylori*, disminuye cuanto menor sea la prevalencia de la infección en la población en general. En Norte América, la prevalencia de la infección de la población en general es inferior a la descrita en otros países, sin embargo otros países, donde la prevalencia de infección de *H. pylori* se encuentra entre el 40% y el 60%, una gran parte no desarrollan UP.(40) Resultados similares fueron encontrados en estudios realizados en regiones de la sabana de la costa del oeste de África donde la prevalencia de infección de *H. pylori* es del 90%, pero la prevalencia de UP es relativamente baja.(41) Esto concuerda con varios estudios en otros países como la India, China, Japón, Corea, Perú, Irán y Vietnam en donde una alta prevalencia de infección por *H. pylori* no se correlaciona con una alta prevalencia de UP.(42) Estudios recientes muestran que algunas cepas de *H. pylori* son más virulentas que otras, lo cual podría explicar las discrepancias reportadas por los estudios realizados para establecer la asociación entre la prevalencia de infección por *H. pylori* y la presencia de UP.(43)

### ***H. pylori* y cáncer gástrico**

El cáncer gástrico (CG) continua siendo un problema de salud a nivel mundial a pesar de la disminución en los últimos años.(44) El CG es el cuarto cáncer más común en el mundo después del cáncer de pulmón y la segunda causa de muerte por cáncer, se calculan 100.000 nuevos casos y 850.000 muertes por año en el mundo.(45) Los estudios epidemiológicos han demostrado una fuerte asociación entre incidencia de cáncer gástrico y prevalencia de la infección por *H. pylori*, e indican que las personas infectadas tienen entre 3 y 6 veces mayor riesgo de desarrollar CG en comparación de quienes no lo están.(46,47) En 1991, Nomura et al. y Parsonnet et al. reportaron por primera vez la relación entre infección con CG.(48,49) En 1994, se marcó un hito en la asociación entre *H. pylori* y el CG, debido al reconoci-

miento de la bacteria como un carcinógeno de tipo 1 por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC).(50)

Varios estudios epidemiológicos han demostrado que existe asociación entre la infección con *H. pylori* y CG.(51) Estudios caso-control y estudios prospectivos indican una asociación significativa entre la infección con *H. pylori* y el riesgo de desarrollar CG.(45) Actualmente, los estudios demuestran que solo una parte de la población infectada por *H. pylori* desarrollan CG durante su curso de vida. Esto indica que la infección debe actuar recíprocamente con otros factores de riesgo, incluyendo hábitos alimenticios, estilos de vida, nivel socioeconómico, condiciones sanitarias como el hacinamiento y la virulencia de la bacteria.(45,52)

### Virulencia de *H. pylori*

*H. pylori* es un microorganismo que se caracteriza por una enorme variabilidad genética. No obstante, la infección por sí sola no es suficiente y es necesaria la coexistencia de otros factores ambientales. Así, las diferencias en las manifestaciones clínicas y la gravedad de las enfermedades gástricas están asociadas a la virulencia de *H. pylori*, la cual es dada por los genes *cagA*, *vacA* e *iceA*.(43) El gene *cagA* parece ser el responsable parcial de los mecanismos de señalización que conducen al desarrollo de cáncer gástrico. Recientes estudios han demostrado que pacientes infectados con *H. pylori cagA* positivo presentan un mayor riesgo a desarrollar CG que aquellos que presentan *H. pylori cagA* negativo.(53)

El gen *vacA* esta asociado a la expresión de citotoxinas y su análisis estructural muestra dos regiones; la región señal (s) y la región media (m).(54) La región (s) esta dividida en tres subtipos s1a, s1b y s2, algunos de estos han sido asociados a enfermedades como ulcera péptica y cáncer gástrico.(43) Otros estudios reportan que las cepas con genotipo *vacA s1 - m1* están asociados a ulcera péptica.(55,56)

En Colombia (aislamientos de la ciudad de Bogotá), Estados Unidos y Korea, no se observaron asociaciones significativas entre el gen *vacA* (subtipos s o m) al comparar pacientes con úlcera duodenal, gastritis o cáncer gástrico; aunque los tipos *vacA s1a* y *s1b* fueron más comunes en Estados Unidos y Colombia, independientemente de la presentación de la enfermedad.(57,58)

El gen *iceA* (inducido por contacto con epitelio) tiene una estructura similar a una endonucleasa de restricción. Su rol en las manifestaciones clínicas de la enfermedad necesita ser elucidado, aunque ha sido sugerido como marcador para la predisposición al desarrollo de úlcera péptica.(59)

Estos resultados sugieren que los genotipos de *H. pylori* pueden ser de utilidad como marcadores de virulencia y la existencia de uno u otro gen tendrán implicaciones importantes en la evolución de la infección y el desarrollo de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. Janulaityte-Gunther D, Gunther T, Pavilonis A, Kupcinskis L. What Bizzozero never could imagine - Helicobacter pylori today and tomorrow. *Medicina (Kaunas)* 2003;39:542-549.
2. Vargas E TO. Infección por Helicobacter pylori. *Rev Inst Med Sucre* 2003;122:31-33.
3. Ocana AE, Espinosa Soberanes JA, Marañon SM, Diaz OM, Yanez MC. [Campylobacter pylori in endoscopic biopsies of the gastric antrum and its association with chronic gastritis]. *Rev Gastroenterol Mex* 1989;54:207-211.
4. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-1315.
5. Citterio B, Casaroli A, Pierfelici L, Battistelli M, Falcieri E, Baffone W. Morphological changes and outer membrane protein patterns in Helicobacter pylori during conversion from bacillary to coccoid form. *New Microbiol* 2004;27:353-360.
6. Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:4131-4139.
7. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994;61:1-241.
8. Nardone G, Morgner A. Helicobacter pylori and gastric malignancies. *Helicobacter* 2003;8 Suppl 1:44-52.
9. Ladeira MS, Rodrigues MA, Salvadori DM, Neto PP, Achilles P, Lercio MM, et al. Relationships between *cagA*, *vacA*, and *iceA* genotypes of Helicobacter pylori and DNA damage in the gastric mucosa. *Environ Mol Mutagen* 2004;44:91-98.
10. Ando T, Goto Y, Maeda O, Watanabe O, Ishiguro K, Goto H. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2006;12:181-186.
11. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev* 2000; 22:283-297.
12. Correa P. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:238s-241s.
13. Goodman KJ, Correa P, Tengana Aux HJ, Ramirez H,

- DeLany JP, Guerrero PO, et al.** Helicobacter pylori infection in the Colombian Andes: a population-based study of transmission pathways. *Am J Epidemiol* 1996;144:290-299.
14. **Ahmed KS, Khan AA, Ahmed I, Tiwari SK, Habeeb MA, Ali SM, et al.** Prevalence study to elucidate the transmission pathways of Helicobacter pylori at oral and gastroduodenal sites of a South Indian population. *Singapore Med J* 2006;47:291-296.
15. **Mayers N, Couzos S, Murray R, Daniels J.** Prevalence of Helicobacter pylori in Indigenous Western Australians: comparison between urban and remote rural populations. *Med J Aust* 2005;182:544.
16. **Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ.** Helicobacter pylori. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:720-741.
17. **Lobo GL, Agostinho JF, De Labio R, Balbo PF, Carlos Da SL, Fagundes DQ, V, et al.** Helicobacter pylori and cagA and vacA gene status in children from Brazil with chronic gastritis. *Clin Exp Med* 2003;3:166-172.
18. **Sood MR, Joshi S, Akobeng AK, Mitchell J, Thomas AG.** Growth in children with Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Arch Dis Child* 2005;90:1025-1028.
19. **Torres J, Leal-Herrera Y, Pérez-Pérez G, Gómez A, Camorlinga-Ponce M, Cedillo-Rivera R, et al.** A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998;178:1089-1094.
20. **Bravo, L. E, Cortés, A, Carrascal, E, Jaramillo, R, García, L. S, and Bravo, P. E.** Helicobacter pylori: patología y prevalencia en biopsias gástricas en Colombia. *Colombia Medica* 34, 124-131. 2003.
21. **Go MF.** Review article: natural history and epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16 Suppl 1:3-15.
22. **Martel C, Parsonnet J.** Helicobacter pylori Infection and Gender: A Meta-Analysis of Population-Based Prevalence Surveys. *Dig Dis Sci* 2006.
23. **Przybyszewska K, Bielanski W, Fyderek K.** Frequency of Helicobacter pylori infection in children under 4 years of age. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl 3:113-122.
24. **Kikuchi S, Wada O, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, et al.** Serum anti-Helicobacter pylori antibody and gastric carcinoma among young adults. Research Group on Prevention of Gastric Carcinoma among Young Adults. *Cancer* 1995;75:2789-2793.
25. **Thuluvath P, Wojno KJ, Yardley JH, Mezey E.** Effects of Helicobacter pylori infection and gastritis on gastric alcohol dehydrogenase activity. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:795-798.
26. **Matsuda R, Morizane T.** Helicobacter pylori infection in dental professionals: a 6-year prospective study. *Helicobacter* 2005;10:307-311.
27. **Nishikawa J, Kawai H, Takahashi A, Seki T, Yoshikawa N, Akita Y, et al.** Seroprevalence of immunoglobulin G antibodies against Helicobacter pylori among endoscopy personnel in Japan. *Gastrointest Endosc* 1998;48:237-243.
28. **Mones J, Martín-de-Argila C, Samitier RS, Gisbert JP, Sainz S, Boixeda D.** Prevalence of Helicobacter pylori infection in medical professionals in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:239-242.
29. **Alagoz S, Turkay C, Yonem O.** The relationship between Helicobacter pylori intensity and histopathological findings in cases with chronic gastritis and duodenal ulcer. *Turk J Gastroenterol* 2002;13:98-102.
30. **Prinz C, Schwendy S, Voland P.** H pylori and gastric cancer: shifting the global burden. *World J Gastroenterol* 2006;12:5458-5464.
31. **Blaser MJ.** Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Infect Dis* 1990;161:626-633.
32. **Varis O, Valle J, Siurala M.** Is Helicobacter pylori involved in the pathogenesis of the gastritis characteristic of pernicious anaemia? Comparison between pernicious anaemia relatives and duodenal ulcer relatives. *Scand J Gastroenterol* 1993;28:705-708.
33. **Bolukbas C, Bolukbas FF, Ovunc O, Kilic G, Dalay R, Guven H, et al.** Relationship between Helicobacter pylori status and serum pepsinogens as serologic markers in atrophic gastritis. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:172-176.
34. **Ricuarte O, Gutierrez O, Cardona H, Kim JG, Graham DY, El-Zimaity HM.** Atrophic gastritis in young children and adolescents. *J Clin Pathol* 2005;58:1189-1193.
35. **Oh JD, Kling-Backhed H, Giannakis M, Xu J, Fulton RS, Fulton LA, et al.** The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis Helicobacter pylori strain: evolution during disease progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103:9999-10004.
36. **Kumar A, Bansal R, Pathak VP, Kishore S, Karya PK.** Histopathological changes in gastric mucosa colonized by H. pylori. *Indian J Pathol Microbiol* 2006;49:352-356.
37. **Murakami K, Kodama M, Fujioka T.** Latest insights into the effects of Helicobacter pylori infection on gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2006;12:2713-2720.
38. **Blaser MJ.** Intrastrain differences in Helicobacter pylori: a key question in mucosal damage? *Ann Med* 1995;27:559-563.
39. **Bittencourt PF, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DM.** Gastroduodenal peptic ulcer and Helicobacter pylori

- infection in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:325-334.
40. Kurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2-17.
  41. Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, Jones DM. H. *pylori*, the most common bacterial infection in Africa: a random serological study. *Am J Gastroenterol* 1992;87:28-30.
  42. Tovey FI, Hobsley M, Holton J. *Helicobacter pylori* virulence factors in duodenal ulceration: A primary cause or a secondary infection causing chronicity. *World J Gastroenterol* 2006;12:6-9.
  43. Go MF, Crowe SE. Virulence and pathogenicity of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:649-670.
  44. Correa P, Schneider BG. Etiology of gastric cancer: what is new? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1865-1868.
  45. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J Physiol Pharmacol* 2006;57 Suppl3:51-65.
  46. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer. Western countries. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:579-5vi.
  47. Sullivan T, Ashbury FD, Fallone CA, Naja F, Schabas R, Hebert PC, et al. *Helicobacter pylori* and the prevention of gastric cancer. *Can J Gastroenterol* 2004;18:295-302.
  48. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-1136.
  49. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325:1127-1131.
  50. Moller H, Heseltine E, Vainio H. Working group report on schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *Int J Cancer* 1995;60:587-589.
  51. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection causes gastric cancer? A review of the epidemiological, meta-analytic, and experimental evidence. *World J Gastroenterol* 2006;12:2991-2999.
  52. Inoue M, Tsugane S. Epidemiology of gastric cancer in Japan. *Postgrad Med J* 2005;81:419-424.
  53. Ahmed N, Sechi LA. *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2005;4:1.
  54. Chen XJ, Yan J, Shen YF. Dominant *cagA/vacA* genotypes and coinfection frequency of H. *pylori* in peptic ulcer or chronic gastritis patients in Zhejiang Province and correlations among different genotypes, coinfection and severity of the diseases. *Chin Med J (Engl)* 2005;118:460-467.
  55. Wu CC, Chou PY, Hu CT, Liu ZC, Lin CY, Tseng YH, et al. Clinical Relevance of the *vacA*, *iceA*, *cagA*, and *flaA* genes of *Helicobacter pylori* strains isolated in Eastern Taiwan. *J Clin Microbiol* 2005;43:2913-2915.
  56. Atherton JC, Cao P, Peek RM, Jr., Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem* 1995;270:17771-17777.
  57. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* *iceA*, *cagA*, and *vacA* status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol* 1999;37:2274-2279.
  58. Van LJ, Figueiredo C, Megraud F, Pena S, Midolo P, Queiroz DM, et al. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1999;116:823-830.
  59. Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P, et al. *Helicobacter pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol* 2001;158:647-654.