

### Helicobacter pylori y reacción inflamatoria en biopsias gástricas. *Helicobacter pylori and inflammatory reaction in gastric biopsies.*

Dr. Pablo Ortega, Dr. Jorge Ugalde, Dr. Juan Cañizares.

Departamento de Anatomía Patológica. Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.  
Facultad de Medicina. Universidad del Azuay.

#### RESUMEN

**Introducción:** El presente estudio tiene como objeto describir las alteraciones que se producen en la mucosa gástrica, en relación a la presencia de *Helicobacter pylori* en pacientes del Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo transversal, en el que se analizaron 101 biopsias gástricas. Para la evaluación histopatológica se utilizaron parámetros de acuerdo a las escalas visuales del sistema de gradificación modificada de Sydney.

**Resultados:** En el 65% de las biopsias analizadas se encontró la presencia de *Helicobacter pylori*, de las cuales el 60% se observaron en el sexo femenino. Las variables, que alcanzaron una asociación estadística significativa fueron: presencia de polimorfonucleares, en moderada y abundante cantidad ( $p < 0,0005$  y  $p = 0,001$  respectivamente), la microerosión leve ( $p = 0,001$ ), y la disminución moderada de la capacidad mucosecretora del epitelio ( $p = 0,032$ ). La atrofia se correlacionó con la metaplasia grado 2 y 3 ( $p = 0,037$  y  $p = 0,002$ ).

**Conclusión:** La infección por *Helicobacter pylori* es frecuente en nuestro medio y se acompaña de intensa reacción inflamatoria aguda.

**Palabras claves:** *Helicobacter pylori*, clasificación modificada Sydney, gastritis, cáncer gástrico.

#### ABSTRACT

**Introduction:** The aim of the present study is to describe the alterations produced in gastric mucosa related to the presence of *Helicobacter pylori*, in patients of SOLCA Cuenca Institute.

**Materials and methods:** A cross-sectional study was done in which 101 gastric biopsies were analyzed with the intention of describing the alterations that take place in the gastric mucosa, related to the presence of *Helicobacter pylori*. For the pathological evaluation, visual grading system of the updated Sydney System was used.

**Results:** We found *Helicobacter pylori* in 65% of all analyzed biopsies, which 61% were, female patients. The variables that reached significant statistical association were moderate and severe the presence of PMNs ( $p < 0,0005$  and  $p = 0,001$  respectively), the slight microerosions ( $p = 0,001$ ) and the moderate decrease of the mucosecretory capacity of epithelium ( $p = 0,032$ ). The atrophy correlated with second and third metaplasia degree ( $p = 0,037$  and  $p = 0,002$ ).

**Conclusion:** The *Helicobacter pylori* infection is frequent in our patients and produce intense acute inflammatory reaction.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, updated Sydney System, gastritis, gastric cancer.

#### INTRODUCCIÓN.

El reconocimiento de la presencia de *Helicobacter pylori* (Hp) en la mucosa gástrica, cambió por completo el concepto de enfermedad gastroduodenal<sup>(1)</sup>. La Organización Mundial de la Salud declaró en 1994, a la infección por Hp como agente cancerígeno del grupo 1 (causa definitiva de neoplasias en

#### Correspondencia:

Dr. Pablo Ortega  
Departamento de Anatomía Patológica  
Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca.  
Av. Del Paraíso y Agustín Landívar  
email: pabloortega@hotmail.com

humanos, similares a las producidas por el tabaco) <sup>(2)</sup>. La prevalencia de la infección por Hp y la incidencia de cáncer gástrico (CG) están en relación con los aspectos sociales y económicos de la población, siendo más frecuentes en poblaciones de bajo nivel socioeconómico. En el Cantón Cuenca, el CG presenta una tasa estándar de incidencia por 100.000 habitantes para el periodo 2001-2004, en los hombres de 21,3 y en las mujeres de 14,5 <sup>(3)</sup>.

La infección por Hp no sólo se ha relacionado con un riesgo aumentado para el desarrollo de CG de tipo intestinal, sino también con la forma neoplásica de tipo difuso<sup>(4)</sup>. Se ha sugerido que la gastritis superficial se relacionaría especialmente con CG de tipo difuso, mientras que, en el tipo intestinal lo haría con el desarrollo previo de gastritis crónica atrófica y con una mayor presencia de metaplasia intestinal<sup>(5)</sup>.

La clasificación y gradificación de las gastritis han sido motivo de controversia. En 1996 el grupo de trabajo de Houston, introdujo la Clasificación de Sydney modificada <sup>(6)</sup>, la cual ha tenido una amplia aceptación a nivel mundial. Esta clasificación enfatiza la importancia de combinar la etiología, morfología y topografía.

Considerando que nuestra población, tiene un alto riesgo de CG, especialmente de tipo intestinal, el objetivo de este estudio, es determinar los cambios inflamatorios producidos por el Hp, de acuerdo a la clasificación modificada de Sydney, y además, estandarizar éste sistema de evaluación histopatológico de la biopsia gástrica en nuestro medio.

## MATERIALES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal en el que se incluyeron 101 biopsias gástricas de pacientes en los que se realizaron endoscopias digestivas altas, en el Instituto del Cáncer SOLCA Cuenca (ICSC), con reporte histopatológico de gastritis; se excluyeron todos aquellos pacientes sin datos de historia clínica o endoscópicos completos, además aquellos pacientes con reporte endoscópico tumoral y/o que se encontraban bajo tratamiento antibiótico, bloqueantes de secreción de ácido o con antiinflamatorios no esteroideos.

Las muestras fueron tomadas del antro, alrededor de la incisura angulares, del cuerpo gástrico y también de lesiones ulceradas. Las biopsias fueron fijadas en formol buffer al 10% y luego procesadas.

Se realizaron cortes histológicos de 4 um, teñidos con Hematoxilina-Eosina y para la identificación de Hp se utilizó la tinción de Giemsa.

Para la evaluación histopatológica se utilizaron parámetros

de acuerdo a las escalas visuales del sistema de gradificación modificada de Sydney. Dicha evaluación fue realizada por dos observadores en forma independiente.

Las diferencias de uno o más grados fueron reexaminadas por ambos observadores, llegándose a un consenso final.

El protocolo consideró las siguientes características de la mucosa gástrica: tipo de mucosa (antral o fúndica), calidad del material (suficiente cuando las muestras incluyeron todo el espesor de la mucosa), infiltrado polimorfonuclear (PMN, escala 0-3), infiltrado linfoplasmocitario (0-3), atrofia (0-3), metaplasia intestinal (0-3), disminución de la secreción mucosa superficial (DSM, 0-3), formación de microerosiones (0-3) y presencia y cantidad de Hp (0-3). Los observadores examinaron las muestras sin los antecedentes clínicos y resultado de la tinción para Hp.

Para la elaboración y análisis de la información se elaboró una base de datos con las variables mencionadas y se presentó los resultados en tablas y gráficos.

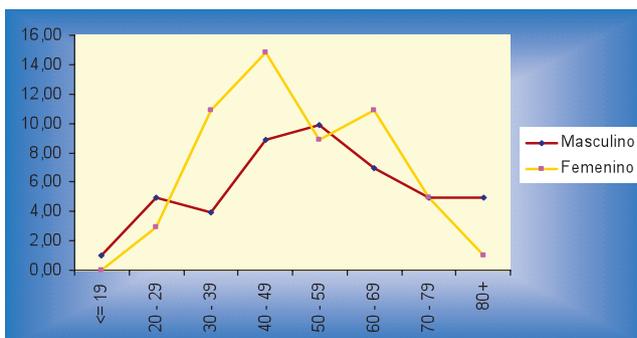
Para el análisis estadístico se utilizaron estadígrafos de frecuencia y de posición (medias o promedios, desvío estándar). Para determinar niveles de asociación utilizamos el Chi cuadrado y test de Fisher, todo ello en el software estadístico SPSS vs 15.

## RESULTADOS.

La serie estudiada estuvo constituida por 101 pacientes, con una edad media de 51,8 años, + 16 años, y una mediana de 53 años. 55 pacientes (54%) pertenecieron al sexo femenino, con una media de 50,8 años, y una mediana de 48 años. En el sexo masculino la media fue 52,9 con una mediana de 54 años.

En relación a la distribución por edad y sexo, es importante mencionar que el número de casos aumenta en el sexo femenino a partir de los 30 años de edad, mientras que en el sexo masculino lo hace 10 años más tarde (Gráfico 1).

Gráfico 1: Infección por Hp relacionada con edad y sexo de los pacientes



Se encontró Hp en 66 (65%) de los 101 pacientes analizados, de estos la mayor parte pertenecieron al sexo femenino con 62 pacientes (94%). En 100 (99%) de las 101 biopsias analizadas, se observó algún grado de gastritis.

El infiltrado de PMN estuvo presente en 73 (72%), microerosión del epitelio en 58 (57%) y disminución de la secreción mucosa en 74 (73%) de los 101 pacientes.

La atrofia estuvo presente en 64 (63%) y metaplasia intestinal en 45 (45%) de los 101 pacientes analizados. La infección por Hp se correlaciona fuertemente con la erosión leve del epitelio ( $p < 0,005$ ), pero esta asociación se pierde con la microerosión moderada y severa.

El infiltrado inflamatorio de PMN moderado ( $p < 0,0005$ ) y severo ( $p = 0,001$ ) presentan una fuerte asociación estadística, no así con el infiltrado leve de PMN ( $p = 0,608$ ). La infección por Hp se correlaciona con la DSM de grado moderado ( $p = 0,032$ ) y no con la DSM leve y/o severa. (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Presencia de Hp y características morfológicas (I).

Características morfológicas		Helicobacter pylori		Total	p
		Si	No		
Inflamación crónica	Si	65 (64%)	35 (35%)	100 (99 %)	1,000
	No	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
Erosión	Si	49 (49%)	9 (9%)	58 (57%)	<0,0005
	No	17 (17%)	26 (26%)	43 (43%)	
Atrofia	Si	42 (42%)	22 (22%)	64 (63%)	1,000
	No	24 (24%)	13 (12%)	37 (37%)	
Infiltrado de PMN	Si	63 (62%)	10 (10%)	73 (72%)	<0,0005
	No	3 (3%)	25 (25%)	28 (28%)	
Metaplasia Intestinal	Si	30 (30%)	15 (15%)	45 (45%)	0,836
	No	36 (36%)	20 (20%)	56 (55%)	
Disminución sec. mucosa	Si	54 (53%)	20 (20%)	74 (73%)	0,010
	No	12 (12%)	15 (15%)	27 (27%)	

En este grupo de pacientes la infección por Hp no se correlaciona con ningún grado de inflamación crónica, atrofia y/o metaplasia intestinal ( $p = 0,05$ ).

Al correlacionar el grado de microerosión, infiltrado de PMN y DSM con la cantidad de Hp se observó que existe asociación estadísticamente significativa solamente con el infiltrado de PMN ( $p = 0,002$ ). Sin embargo, la presencia de abundante cantidad de Hp se correlaciona con el infiltrado de PMN de grado leve, con la microerosión y DSM, ambas de grado moderado ( $p = 0,02$ ; 0,01 y 0,02 respectivamente).

Tabla.2 Presencia de Hp y características morfológicas (II).

Características morfológicas		Helicobacter pylori		Total	p
		Si	No		
<b>ATROFIA</b>					
Leve	Negativo	46 (46%)	22(22%)	68 (67%)	0,486
	Positivo	20 (20%)	13(13%)	33 (33%)	
Moderada	Negativo	50 (50%)	28(28%)	78 (77%)	0,629
	Positivo	16 (16%)	7 (7%)	23 (23%)	
Severa	Negativo	60 (59%)	33(33%)	93 (93%)	0,711
	Positivo	6 (6%)	2 (2%)	8 (8%)	
<b>METAPLASIA INTESTINAL</b>					
Leve	Negativo	61 (60%)	28(28%)	89 (88%)	0,103
	Positivo	5 (5%)	7 (7%)	12 (12%)	
Moderada	Negativo	51 (51%)	30(30%)	81 (80%)	0,433
	Positivo	15 (15%)	5 (5%)	20 (20%)	
Severa	Negativo	56 (55%)	32 (32%)	88 (87%)	0,534
	Positivo	10 (10%)	3 (2,97%)	13 (13%)	
<b>DISMINUCION SEC. MUC.</b>					
Leve	Negativo	41(41%)	21(21%)	62 (61%)	0,835
	Positivo	25 (25%)	14(14%)	39 (39%)	
Moderada	Negativo	41 (41%)	29(29%)	70 (69%)	0,032
	Positivo	25 (25%)	6 (6%)	31 (31%)	
Severa	Negativo	62 (61%)	35(35%)	97 (96%)	0,295
	Positivo	4 (4%)	0 (0%)	4 (4%)	
<b>INFILTRADO DE PMNS</b>					
Leve	Negativo	52 (51%)	26 (26%)	78 (77%)	0,608
	Positivo	14 (14%)	9 (9%)	23 (23%)	
Moderada	Negativo	33 (33%)	34(34%)	67 (66%)	<0,0005
	Positivo	33 (33%)	1 (1%)	34 (34%)	
Severa	Negativo	50 (50%)	35(35%)	85 (84%)	0,001
	Positivo	16 (16%)	0 (0%)	16 (16%)	
<b>EROSION</b>					
Leve	Negativo	28 (28%)	27(27%)	55 (54%)	0,001
	Positivo	38 (38%)	8 (8%)	46 (46%)	
Moderada	Negativo	56 (55%)	34(34%)	90 (89%)	0,092
	Positivo	10 (10%)	1 (1%)	11 (11%)	
Severa	Negativo	65 (64%)	35(35%)	100(99%)	1,000
	Positivo	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	
<b>INFLAMACION CRONICA</b>					
Leve	Negativo	54 (53%)	7 (7%)	61 (60%)	0,092
	Positivo	12 (12%)	28(28%)	40 (40%)	
Moderada	Negativo	29 (29%)	28(28%)	57 (56%)	0,103
	Positivo	37 (37%)	7 (7%)	44 (44%)	
Severa	Negativo	50 (50%)	35(35%)	85 (84%)	0,608
	Positivo	16 (16%)	0 (0%)	16 (16%)	

El grado de atrofia no tuvo correlación estadística con la presencia o el tipo de infiltrado inflamatorio, ni con la presencia o ausencia de infección por Hp. Por otro lado, el análisis estadístico demostró correlación significativa entre atrofia y metaplasia intestinal. La ausencia de atrofia fue muy rara en pacientes con metaplasia intestinal, situación que se revierte significativamente al observar un aumento del número de casos con metaplasia intestinal cuando la atrofia está presente en grados 2 ó 3 ( $p < 0,05$ ). Además, el análisis estadístico demostró correlación significativa entre grados de atrofia y de metaplasia intestinal (coeficiente de Pearson,  $p < 0,05$ ) (Tabla 3)



**Tabla 3: Correlación entre atrofia y metaplasia intestinal según grados.**

Atrofia	Metaplasia Intestinal leve			P
	Si	No	Total	
Si	8 (8%)	56(55%)	64(63%)	<b>1,000</b>
No	4 (4%)	33(33%)	37(37%)	
<b>Total</b>	<b>12(12%)</b>	<b>89(88%)</b>	<b>101(100%)</b>	
	Metaplasia Intestinal moderada			
Si	17(17%)	47(47%)	64(63%)	<b>0,037</b>
No	3 (3%)	34(34%)	37(37%)	
<b>Total</b>	<b>20(20%)</b>	<b>81(80%)</b>	<b>101 (100%)</b>	
	Metaplasia intestinal severa			
Si	13(13%)	51(51%)	64(63%)	<b>0,002</b>
No	0 (0%)	37(37%)	37(37%)	
<b>Total</b>	<b>13(13%)</b>	<b>88(87%)</b>	<b>101 (100%)</b>	

## DISCUSIÓN.

Virchow en 1863, propuso al proceso inflamatorio como mecanismo de carcinogénesis. En la actualidad ha renacido el interés por los agentes biológicos que llevan a inflamación crónica con potencial neoplásico, tales como los virus de la hepatitis y los del papiloma humano. El Hp es la única bacteria a la que se han asignado las mismas características de inflamación pre-neoplásica <sup>(7)</sup>.

Existen datos concluyentes que relacionan al Hp con una cadena de eventos, que conducen al desarrollo de cáncer gástrico (CG) <sup>(8-11)</sup>. Cuando la infección lleva consigo un síndrome clínico de afección gástrica, se presenta una de dos situaciones, mutuamente excluyentes. Algunos pacientes desarrollan gastritis no atrófica de predominio antral, que se puede asociar con úlcera duodenal, pero que no aumenta el riesgo de desarrollar CG. En otros casos, los pacientes desarrollan gastritis atrófica multifocal y metaplasia intestinal, aumentando el riesgo de CG. Pelayo Correa ha observado estos resultados en sus investigaciones <sup>(12-15)</sup>, que han sido confirmados sustancialmente por otros autores como Uemura en Japón y Hansson en Suecia, entre otros <sup>(8,15)</sup>. Aún no se ha descifrado la razón concluyente de que la bacteria pueda producir diferentes formas de gastritis: unas preneoplásicas y otras no. Sin embargo, en ambas situaciones predominan las infecciones con cepas virulentas, tipo Cag A positivas <sup>(16)</sup>.

Bedoya y colaboradores, compararon la histopatología de la infección en niños de Nariño (Pasto, Colombia), con alto riesgo de cáncer gástrico en su población, con niños de Nueva Orleans (USA), con mucho menor riesgo de CG en la población, y constató una gastritis mucho más

severa en Pasto que en Nueva Orleans <sup>(17)</sup>. En otro estudio realizado por Araya y colaboradores <sup>(18)</sup>, en la población Mapuche (Chile) con alta incidencia de CG, demostró que la mucosa gástrica con infección por Hp presentó cambios inflamatorios agudos intensos, caracterizados por exudado leucocitario PMN y signos de daño celular en los epitelios superficiales, foveolares y de cuellos glandulares. Los resultados del presente estudio muestran que la mucosa gástrica con infección por Hp presenta frecuente reacción inflamatoria aguda sobre un proceso inflamatorio crónico, que se caracteriza por la presencia de exudado leucocitario de PMN y signos de daño celular en los epitelios superficiales, además la frecuencia de individuos sin infección por el Hp al examen microscópico y con infiltrado inflamatorio agudo fue baja, reafirmando la fuerte asociación epidemiológica en nuestro medio entre la actividad inflamatoria de la gastritis crónica activa y la infección por el Hp.

En nuestro medio la infección por Hp es altamente prevalente; Verdezoto y colaboradores reportan una incidencia del 80% <sup>(19)</sup>; en efecto, la infección por Hp aparece en etapas tempranas de la vida, es muy frecuente y persistente <sup>(20)</sup>. En nuestro estudio la infección por Hp identificadas mediante la tinción de Giemsa fue del 65%.

La bacteria no se considera mutagénica o cancerígena en si misma, pues no se incorpora al DNA celular, y en cambio, permanece en una posición extracelular en las capas de mucina de la mucosa gástrica <sup>(14,21)</sup>. Algunas investigaciones, proponen que esta bacteria causa, una disfunción del sistema inmunológico, siendo incapaz de eliminar la bacteria o controlar la colonización; en cambio la reacción inflamatoria, produce daño tisular en el huésped, el mismo que ha sido documentado desde etapas tempranas de la vida, presentando significativa variación entre poblaciones con diferente riesgo de CG <sup>(18,20,21)</sup>.

Desde un punto de vista biológico, resulta estimable postular que, uno de los eventos más importantes asociados a la infección por Hp es el desencadenar una inflamación aguda en la mucosa gástrica, situación que se asocia a la producción de daño celular directo por la acción de fermentos enzimáticos de los PMN, y por la presencia de radicales libres producidos por las células inflamatorias, aumentando el daño celular <sup>(2)</sup>, incrementando la proliferación celular y haciendo cada vez más probable la aparición de alteraciones genéticas que

pueden conducir a la aparición de una neoplasia <sup>(14)</sup>.

Uno de los mecanismos de carcinogénesis, propone que el daño oxidativo es la vía final común de este proceso. Los PMN neutrófilos y los macrófagos que forman parte prominente del infiltrado inflamatorio pro-neoplásico, sintetizan abundante cantidad de enzima sintetasa inducible de óxido nítrico. Los distintos óxidos nítricos que resultan son altamente mutágenos pero de corta duración. Los neutrófilos emigran de los capilares del estroma hacia la luz gástrica, en donde crecen las bacterias en las cuales los óxidos nítricos tendrían efectos letales.

Pero muchos leucocitos se degeneran, se desintegran y vierten sus microexplosiones oxidativas (“oxidative bursts”) antes de alcanzar su presa. En esta agresividad vicariante, el blanco de la microexplosión oxidativa, resulta ser la célula epitelial, generalmente en el proceso de síntesis activa del DNA como parte del proceso de replicación celular. El potencial oxidativo proveniente del leucocito, podría entonces ejercer su función mutagénica en el núcleo de la célula epitelial. Dichas mutaciones podrían eventualmente immortalizarse en clones neoplásicos <sup>(13,14)</sup>. Este hallazgo ha sido demostrado previamente en trabajos que incluyen detección de la bacteria con cultivo, serología y tinciones histológicas<sup>(22,23)</sup>.

La información más relevante en el estudio histopatológico de gastritis, sería determinar si existe o no infección por el Hp, dado que la biopsia endoscópica no siempre acertaría en mostrar las zonas de mayor colonización, haciendo menos valiosa la información relativa a la magnitud de la carga bacteriana <sup>(18,24)</sup>.

Sin embargo, nuestros resultados mostraron una correlación significativa entre la magnitud del infiltrado inflamatorio

agudo y la cantidad de bacterias en la superficie de la mucosa, concluyendo que tanto la calidad como la cantidad del infiltrado inflamatorio y de bacterias serían de valor en la evaluación histopatológica de la gastritis asociada a Hp. Por lo tanto, en nuestro estudio el uso de escalas visuales ayudó a tener una mejor evaluación histopatológica de la biopsia gástrica.

En el presente estudio se pudo determinar los pasos iniciales de la “Cascada de Correa”, que se inicia con la inflamación crónica, atrofia, metaplasia intestinal y que continúa con las displasias y finalmente el carcinoma <sup>(12,13)</sup>. Siguiendo esta teoría, en nuestro estudio se constató un alto porcentaje de gastritis crónica (99%), seguido de atrofia (63%) y finalmente un menor porcentaje de metaplasia intestinal (45%).

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten sugerir el uso de la escala modificada de Sydney <sup>(6)</sup> para la valoración histopatológica de la biopsia gástrica; principalmente en los aspectos de actividad inflamatoria aguda, atrofia, metaplasia intestinal y presencia de Hp, tomando en cuenta a estos cambios según sus grados, como elementos de importancia en el criterio clínico para iniciar un tratamiento adecuado que erradique la bacteria. De esta forma, se podrán revertir las alteraciones histopatológicas producidas en la mucosa gástrica para finalmente interrumpir la progresión al desarrollo del CG.

Dedico este trabajo al Profesor Pelayo Correa, maestro de la patología, quien con su descripción de la “cascada del cáncer gástrico”, ha contribuido de manera eficiente a la demostración y evolución de la gastritis.

**Agradecimiento**

AGRADECIMIENTOS:

A los Drs. Leoncio Cordero Jaramillo y Romel Ortega Herrera, por sus importantes contribuciones en la revisión del presente trabajo.

**BIBLIOGRAFÍA.**

1. Warren R, Marshall B, Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983; 1: 1273-5.
2. Lynch D, Axon A. Helicobacter pylori, gastric cancer and gastric epithelial kinetics: a review. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1995; 7(1 Suppl): 17S-23S.
3. Campoverde N, Abril L; Incidencia del cáncer en el cantón Cuenca, 1996-2004. Quinto Informe. Cuenca-Ecuador, diciembre, 2007.
4. Martín de Argila C, Boixeda D, Redondo C, Álvarez I, Gisbert JP, García Plaza A. Relation between histologic subtypes and location of gastric cancer and Helicobacter pylori. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32: 303-307.
5. Genta R. Helicobacter pylori as a promoter of intestinal



- metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7(1 Suppl):25S-30S.
6. Dixon M, Genta R, Yardley J, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20: 1161-81.
  7. Correa P; Conferencia "Ruy Perez Tamaño", XXIV Congreso Sociedad Latinoamericana de Patología, Quito-Ecuador, oct, 2003.
  8. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345: 784-9.
  9. Donald A, Antonioli M. Precursors of gastric carcinoma. *Hum Pathol.* 1994; 25: 994-1005.
  10. Fernández M, Docobo F, Fernández Dovale M, Medina R, Pérez I. Epidemiología del cáncer gástrico. *Rev And Pat Digest.* 1996; 19: 3-4.
  11. The Eurogast Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet.* 1993; 341: 1359-1362.
  12. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Sur.* 1983; 2: 437-450.
  13. 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.
  14. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19(1 Suppl): 37S-43S.
  15. Correa P, Shiao Yh. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1994; 54: 1941s-3s.
  16. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Lindgren A. Prevalence of Helicobacter pylori infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology.* 1995; 109: 885-888.
  17. Abraham M.Y, Nomura, Guillermo I. Pérez-Pérez, James Lee, Grant Stemmermann, and Martin J. Blaser; Relation between Helicobacter pylori cagA Status and Risk of Peptic Ulcer Disease. *American Journal of Epidemiology.* 2002; 155: 1054-1059.
  18. Bedoya A, Garay J, Sanzón F et al. Histopathology of Gastritis in Helicobacter pylori-infected children from populations at high and low gastric cancer risk. *Hum Pathol.* 2003; 34:206-13.
  19. Araya J, Villaseca M, Roa I, Roa J; Helicobacter pylori y gastritis crónica: relación entre infección y actividad inflamatoria en población de alto riesgo de cáncer gástrico; *Rev. méd. Chile* 2000.
  20. Verdezoto T, Cabrera R, Moya P. Incidencia del Helicobacter pylori y daño que ocasiona, diagnosticado mediante endoscopia e histología en la unidad oncológica de SOLCA Guaranda, *Oncología.* 2006; 87-93.
  21. Gómez E, Alexandra Salvador, Paola E. Vargas, Jorge A. Zapatier MD,2 José Álvarez VD, Seroprevalencia de Helicobacter pylori en la población infantil ecuatoriana, *Revista Peruana de Gastroenterología.* 2004; 24: 230-233.
  22. Parsonnet J, Friedman G, Vandersteen D, Chang Y, Vogelstein J, Orentreich N et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1127-1131.
  23. Genta R. Helicobacter pylori as a promoter of intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1995; 7(1 Suppl):25S-30S.
  24. Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1993; 22: 89-104.
  25. Hazelí SI, Hennessy WD, Borody TJ, Carrick J, Ralston M, Lee A. Campylobacter pyloridis Gastritis II: distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment. *Am J Gastroenterol.* 1987; 82: 297-301.