

## TRABAJOS ORIGINALES

# Variación de la prevalencia del *H. pylori* en el Perú Período (1985-2002), en una población de nivel socioeconómico medio y alto

Alberto Ramírez Ramos<sup>1</sup>, Erick Chinga Alayo<sup>2</sup>, Daniel Mendoza Requena<sup>3</sup>,  
Julio Leey Casella<sup>3</sup>, María Cristina Segovia Castro<sup>3</sup>, César Otoya<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** En los países desarrollados la prevalencia de la infección por el *H. pylori* en pacientes con gastritis crónica activa (GCA) y úlcera péptica está disminuyendo. En los países en vías de desarrollo, hasta nuestro conocimiento, aún no se ha reportado la variación en el tiempo de esta infección ni los fenómenos epidemiológicos asociados. **Objetivo:** Determinar la variación de la prevalencia del *H. pylori* en pacientes procedentes de niveles socioeconómicos medio y alto con GCA y úlcera péptica desde 1985 hasta el 2002 en Lima, Perú. **Material y Métodos:** En una clínica privada se evaluó mediante esofagogastroduodenoscopia a 1815 pacientes con síntomas del tracto gastrointestinal superior procedentes de nivel socioeconómico medio y alto, residentes en Lima, Perú. Se utilizó la coloración con hematoxilina eosina. **Resultados:** Se identificó a 1260 pacientes con GCA; 178 con úlcera duodenal; 55 con úlcera gástrica; y 292 con mucosa gástrica histológicamente normal (MGHN). La prevalencia del *H. pylori* en pacientes con GCA disminuyó de 83.3% a 58.7% ( $p < 0.001$ ), en varones y mujeres, en menores de 30 años de edad y en los de 31-50 años ( $p = 0.001$ ). En pacientes con úlcera duodenal disminuyó de 89.5% a 71.9% ( $p = 0.004$ ); y en aquellos con úlcera gástrica de 84.8% a 77.3% ( $p = 0.36$ ). En pacientes con MGHN la prevalencia se mantuvo (de 2.7% a 0.0%) ( $p = 0.15$ ). **Conclusiones:** Entre 1985 y el 2002 en Lima, Perú disminuyó la prevalencia del *H. pylori* en pacientes con GCA y úlcera péptica procedentes de niveles socioeconómicos medio y alto.

**PALABRAS CLAVE:** *Helicobacter pylori*, prevalencia, epidemiología, gastritis, úlcera péptica.

<sup>1</sup> Profesor Emérito. Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>2</sup> Department of Medicine. Cook County Hospital. Chicago, IL.

<sup>3</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## SUMMARY

**Introduction:** In the developed countries, the prevalence of infection by *H. Pylori* among patients with active chronic gastritis (ACG) and peptic ulcer is diminishing. In developing countries, as far as it is known, neither a time variation of this infection nor a related epidemiological phenomena have been reported.

**Objective:** Determine the changes in the prevalence of *H. pylori* in patients from medium and high socio-economic strata in Lima, with ACG and peptic ulcer from 1985 to 2002.

**Material and Methods:** An evaluation by means of an esophago-gastroduodenoscopy was carried out in a private hospital in 1,815 patients from the medium and upper socio-economic strata, all of them residents in Lima, Peru and showing upper gastrointestinal tract symptoms. Coloring with hematoxylin-eosin was used.

**Results:** 1,260 patients with ACG were identified: 178 with duodenal ulcer, 55 with gastric ulcer and 292 with histologically normal gastric mucose (HNGM). Prevalence of *H. pylori* among patients with ACG dropped from 83.3% to 58.7% ( $p < 0.001$ ) in males and females under 30 years old and from 31 to 50 years old ( $p = 0.001$ ). In patients with duodenal ulcer it decreased from 89.5% to 71.9% ( $p = 0.004$ ) and in those patients with gastric ulcer, from 84.8% to 77.3% ( $p = 0.36$ ). In patients with HNGM, prevalence remained the same (from 2.7% to 0.0%) ( $p = 0.15$ ).

**Conclusions:** Between 1985 and 2002, in Lima, Peru, *H. pylori* prevalence in patients from the medium and upper socio-economic strata, with ACG and peptic ulcer, diminished.

**KEY WORDS:** *Helicobacter pylori*, prevalence, epidemiology, gastritis, peptic ulcer

## INTRODUCCIÓN

**E**l *Helicobacter pylori*, bacteria gram negativa que infecta al estómago humano, es considerado agente causal de la gastritis crónica activa y factor contributorio en la etiología multifactorial de la úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico y linfoma tipo MALT (1,2). Actualmente se estima que el 60% de la población mundial está infectada por el *H. pylori* (3).

La prevalencia del *H. pylori* difiere en el mundo, llegando hasta el 50% en los países desarrollados y cerca del 90% en los países en vías de desarrollo (4-8). En los primeros se está observando una marcada disminución de las enfermedades asociadas a esta infección (úlceras gástrica, úlcera duodenal, y gastritis crónica activa) (9,10). Esta disminución se ha asociado con múltiples cambios, incluyendo mejoría en la disposición de excretas, cloración del agua, preparación higiénica de alimentos, disminución del hacinamiento, y educación (6). En los países en vías de desarrollo hasta el momento no se ha reportado la variación de la prevalencia de esta infección en el tiempo y los fenómenos epidemiológicos asociados.

La alta prevalencia de la infección en los países en vías de desarrollo se ha asociado con las pobres condiciones sanitarias (5), observación apoyada por la aparente transmisión fecal-oral de la infección (5-11), la alta prevalencia en los niveles socioeconómicos más bajos de la población (12), y el rol del agua en la propagación de la bacteria (13,14). Se ha encontrado al *H. pylori* en el agua para consumo humano (13,14) y en aguas servidas (15), identificándose como factores de riesgo para adquirir la infección el consumo de vegetales crudos irrigados con aguas servidas no tratadas (16) y en

el Perú el consumir agua procedente de la Atarjea, central de procesamiento desde donde se distribuye el agua a toda la ciudad de Lima (14).

En el Perú venimos estudiando la epidemiología del *H. pylori* desde hace cerca de dos décadas. Desde el inicio de nuestros trabajos en 1985 nuestro grupo de investigación desarrolló un modelo estandarizado para evaluar la respuesta inflamatoria gástrica a esta infección (17-19). Considerando que se conoce poco sobre las tendencias epidemiológicas de esta infección en los países en vías de desarrollo, realizamos el presente estudio con el fin de describir la variación de la prevalencia de la infección por el *H. pylori* en pacientes con gastritis crónica activa y enfermedad ulcerosa péptica desde Enero de 1985 hasta Agosto del 2002 en Lima, Perú.

## MATERIAL Y MÉTODOS

## Pacientes

Se evaluó mediante esofagogastroduodenoscopia entre Enero de 1985 y Agosto del 2002 a pacientes de nivel socioeconómico medio y alto, residentes en Lima, Perú, que acudieron a una clínica privada por presentar crónicamente síntomas del tracto gastrointestinal superior. Se excluyeron los pacientes gastrectomizados, vagotomizados, con neoplasia gástrica, y aquellos que recibieron durante las últimas cuatro semanas antibióticos, bismuto, quimioterapia, bloqueadores de receptores  $H_2$  e inhibidores de la bomba de protones. Se incluyó en el estudio 1,815 pacientes. Los dividimos en cuatro grupos, el primero conformado por aquellos que histológicamente presentaron gastritis crónica activa, sin

úlceras gástricas o duodenales activas. El segundo y tercero constituido por pacientes en los que endoscópicamente se halló úlcera duodenal o gástrica respectivamente; y el cuarto por aquellos que presentaron mucosa gástrica histológicamente normal.

#### Recolección de datos

Se diseñó una ficha que incluyó datos sobre la edad, sexo, procedencia, diagnóstico endoscópico, diagnóstico histológico, y presencia de *H. pylori*. Para establecer el nivel socioeconómico de los pacientes se interrogó sobre el lugar y zona de residencia en la ciudad, nivel educativo, ocupación, tipo de vivienda, características de la vivienda, número de personas que la habitaban, material de construcción de la vivienda, características del abastecimiento de agua y desagüe, número de comidas al día, nivel de ingresos, cobertura de las necesidades de alimentación, vestido, educación, atención de salud y capacidad de ahorro.

#### Procedimientos endoscópico e histológico

La endoscopia se realizó como fue descrita anteriormente (17). Para prevenir la contaminación, los endoscopios, fueron lavados y esterilizados cuidadosamente con soluciones antimicrobianas (fisohe<sup>®</sup>), alcohol ácido y agua estéril. Durante el procedimiento se tomó 4 biopsias del antro gástrico, las cuales fueron fijadas en formalina e incluidas en parafina para luego ser sometidas a tinción con hematoxilina y eosina. Adicionalmente desde 1994 se utilizó la tinción de Waysson (20).

En el estudio histológico de la mucosa del antro se consideró la presencia del *H. pylori*, cuantificándose su hallazgo en 1, 2 o 3 cruces. Para efectos del presente trabajo se estimó pertinente considerar indistintamente la sola presencia del *H. pylori*. Se evaluó el daño mucinoso: parcial o total destrucción de la porción apical de las células epiteliales así como la distorsión del núcleo y citoplasma basal; displasia; atrofia: pérdida de glándulas profundas, la sustitución por glándulas pequeñas, remanentes de glándulas y áreas reemplazadas por substrato fibrocelular; y metaplasia intestinal. La actividad de la gastritis se determinó mediante la presencia de leucocitos polimorfonucleares (PMN): leve: escasos PMN en la lámina propia; moderada: PMN escasos y agrupados; severa: infiltración por PMN en la lámina propia y cuellos de glándulas (21). Las muestras fueron leídas por dos patólogos con amplia experiencia en el campo, uno de 1985 a 1993, y el otro desde 1994.

#### Análisis de datos

Se utilizó la prueba del Chi Cuadrado (o Test de Fisher si fue necesario) para comparar los porcentajes en los diversos grupos de estudio. Para estimar tendencias de la prevalencia durante el periodo de estudio, utilizamos el Chi Cuadrado para tendencias lineales. Se consideró estadísticamente significativo un  $p < 0.05$ . Para el procesamiento, elaboración y análisis de la base de datos se utilizó el programa SPSS 9.0 para Windows.

#### Aspectos éticos

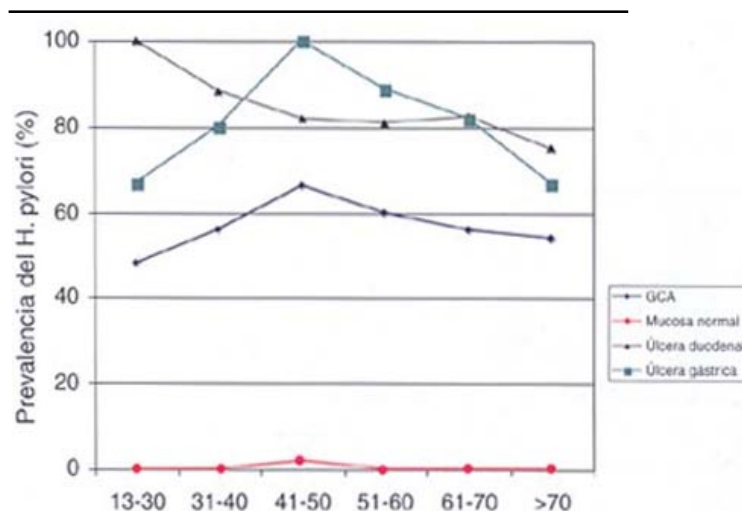
Se solicitó consentimiento informado a todos los pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

## RESULTADOS

#### Características de los pacientes

Los pacientes incluidos tuvieron un rango de edad entre los 13 y 99 años. Se efectuó diagnóstico histológico de gastritis crónica activa en 1290 pacientes; de mucosa gástrica histológicamente normal en 292; y se demostró endoscópicamente úlcera duodenal en 178 y úlcera gástrica en 55. Se evidenció presencia de *H. pylori* en 70.2% (906/1290) pacientes con gastritis crónica activa; en 0.7% (2/292) de pacientes con mucosa gástrica histológicamente normal; en 83.1% (148/178) con úlcera duodenal; y en 81.8% (45/55) con úlcera gástrica. La prevalencia del *H. pylori* en cada grupo etáreo se presenta en el Gráfico 1.

Gráfico 1. Prevalencia del *H. pylori* según la edad.



Número de pacientes: Gastritis crónica activa (GCA): 13-30: 168; 31-40: 223; 41-50: 452; 51-60: 196; 61-70: 160; >70: 91. Mucosa gástrica histológicamente normal: 13-30: 63; 31-40: 57; 41-50: 99; 51-60: 35; 61-70: 29; >70: 9. Úlcera duodenal: 13-30: 16; 31-40: 33; 41-50: 41; 51-60: 46; 61-70: 27; >70: 15. Úlcera gástrica: 13-30: 9; 31-40: 8; 41-50: 5; 51-60: 13; 61-70: 16; >70: 4.

En los cuatro grupos de pacientes la infección por el *H. pylori* fue más frecuente en los varones: gastritis crónica activa: 69.1% (400/579) mujeres vs 71.2% (506/711) varones ( $p=0.23$ ); mucosa gástrica histológicamente normal: 0.66% (1/152) vs 0.71% (1/139) ( $p=0.73$ ); úlcera duodenal: 81.5% (44/54) vs 83.9% (104/124) ( $p=0.67$ ); úlcera gástrica: 73.9% (17/23) vs 87.5% (28/32) ( $p=0.29$ ), respectivamente.

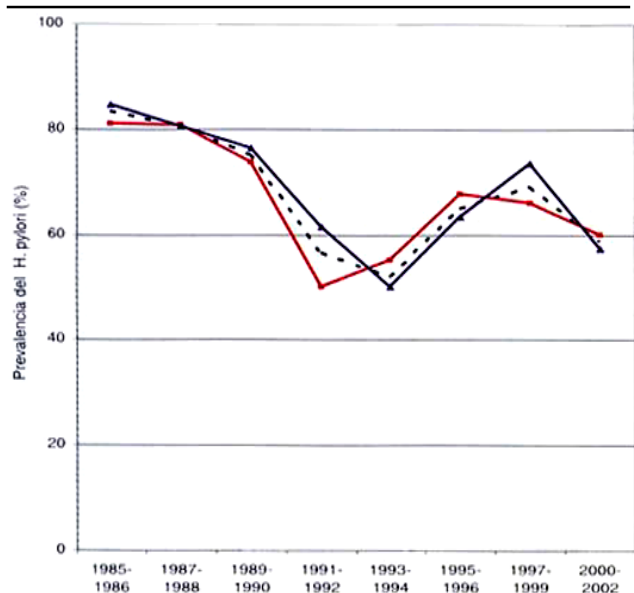
#### Variación de la prevalencia del *H. pylori* en pacientes con gastritis crónica activa

En los pacientes con gastritis crónica activa, la prevalencia de la infección por el *H. pylori* disminuyó significativamente entre 1985 y el 2002 de 83.3% a 58.7% ( $\chi^2$  tendencias = 32.9,  $p < 0.001$ ). Esta tendencia también se observó en

las mujeres ( $\chi^2$  tendencias= 12.3,  $p < 0.001$ ) y varones ( $\chi^2$  tendencias= 20.4,  $p < 0.001$ ) (Gráfico 2), así como en los menores de 30 años de edad ( $\chi^2$  tendencias= 6.4,  $p = 0.01$ ) y en los de 31 a 50 años ( $\chi^2$  tendencias= 11.9,  $p = 0.001$ ), pero no en los mayores de 50 ( $\chi^2$  tendencias= 0.81,  $p = 0.36$ ) (Gráfico 3).

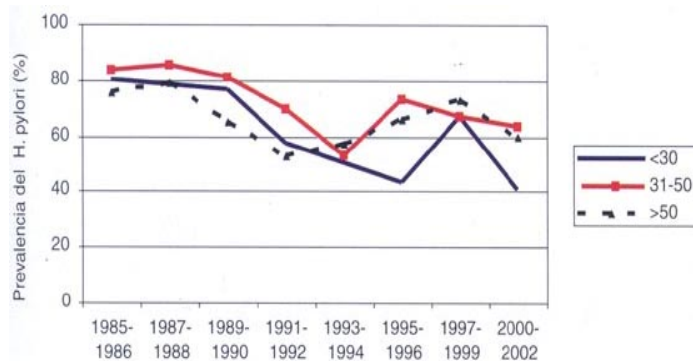
En los pacientes infectados por el H. pylori la proporción de enfermos con gastritis crónica superficial moderada-severa disminuyó significativamente, y la de gastritis crónica superficial leve aumentó ( $\chi^2$  tendencias=3.98,  $p = 0.046$ ). La proporción de pacientes con gastritis crónica atrófica permaneció estable (Gráfico 4).

Gráfico 2. Variación de la prevalencia de la infección por el H. pylori en pacientes con gastritis crónica activa por sexo



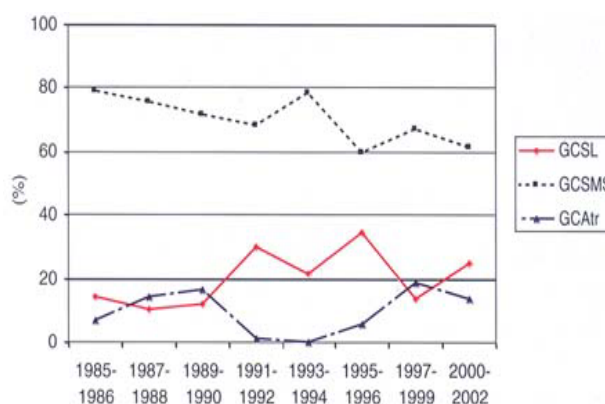
Número de pacientes: Mujeres: 85-86: 42; 87-88: 135; 89-90: 110; 91-92: 54; 93-94: 49; 95-96: 31; 97-99: 103; 2000-2002: 55. Varones: 85-86: 78; 87-88: 164; 89-90: 143; 91-92: 75; 93-94: 78; 95-96: 49; 97-99: 75; 2000-2002: 49.

Gráfico 3. Variación de la prevalencia de la infección por el H. pylori en pacientes con gastritis crónica activa por edad(años)



Número de pacientes: <30: 85-86: 10; 87-88: 41; 89-90: 43; 91-92: 21; 93-94: 12; 95-96: 7; 97-99: 24; 2000-2002: 10. 31-50: 85-86: 71; 87-88: 190; 89-90: 130; 91-92: 68; 93-94: 68; 95-96: 32; 97-99: 77; 2000-2002: 39. >50: 85-86: 39; 87-88: 68; 89-90: 80; 91-92: 40; 93-94: 47; 95-96: 41; 97-99: 77; 2000-2002: 55

Gráfico 4. Diagnósticos histológicos en pacientes con gastritis crónica activa infectados por el H. pylori.



GCSL: gastritis crónica superficial leve. GCSMS: gastritis crónica superficial moderada-severa. GCAtr: gastritis crónica atrófica. Número de pacientes: 85-86: 100; 87-88: 241; 89-90: 190; 91-92: 73; 93-94: 66; 95-96: 52; 97-99: 123; 2000-2002: 61.

Variación de la prevalencia del H. pylori en pacientes con úlcera péptica

En pacientes con úlcera duodenal, la presencia del H. pylori disminuyó de 89.5% (n=114; periodo 1985-1990) a 71.9% (n=64; periodo 1991-2002) ( $\chi^2$  tendencias=9.0;  $p = 0.004$ ). En pacientes con úlcera gástrica, la presencia del H. pylori disminuyó de 84.8% (n=33; periodo 1985-1990) a 77.3% (n=22; periodo 1991-2002) ( $p = 0.36$ ).

Variación de la prevalencia del H. pylori en pacientes con mucosa gástrica histológicamente normal

La prevalencia de la infección por el H. pylori fue muy baja en este grupo de pacientes durante todos los años: 1985-1987: 2/75 (2.7%); 1988-1989: 0/81; 1990-1991: 0/56; 1992-1995: 0/29; 1996-1999: 0/43; 2000-2002: 0/8 ( $\chi^2$  tendencias=2.02;  $p = 0.155$ ).

DISCUSIÓN

La disminución de la prevalencia de la infección por el H. pylori encontrada en nuestro trabajo es de particular importancia, ya que hasta el momento solo se ha descrito este fenómeno en países desarrollados (8,9), constituyendo, en nuestro conocimiento, el primer reporte de estas características en un país en vías de desarrollo durante un periodo de estudio de 18 años. Esta tendencia la encontramos tanto en pacientes con gastritis crónica activa como en pacientes con úlcera duodenal. La prevalencia de la infección en pacientes con mucosa gástrica histológicamente normal permaneció estable y con valores muy bajos durante todo el periodo.

En pacientes que conforman grupos en los que estamos evaluando esquemas terapéuticos, observamos la misma tendencia, al comparar la prevalencia que reportamos hace más de 10 años, entre el 70 y 80% (7,12) con la que actualmente detectamos en Lima (50%) (22). Esta disminución también se está observando en japoneses residentes en el Perú: a inicios de la década del noventa encontramos 67.6% (23) y

en el 2002 45.5% (24). De otro lado, existe evidencia de que en los últimos años se observa en el Perú una diferente prevalencia de la infección del estómago por el *Helicobacter pylori* entre los estados socioeconómicos bajo y alto: acaba de finalizar un estudio en población peruana de nivel socioeconómico bajo (pueblo joven de Pampas de San Juan, Lima) (25), donde se encontró una prevalencia de más del 80%, en comparación al 58.3% de la presente serie (periodo 2000-2002), procedente de nivel medio y alto. Basados en estas evidencias, podemos afirmar que la prevalencia de la infección está disminuyendo en los estratos socioeconómicos medio y alto, permaneciendo estable en poblaciones de nivel socioeconómico bajo. Es importante mencionar que en los ochenta no encontramos diferencias de la prevalencia global entre poblaciones procedentes de niveles socioeconómicos alto y bajo (12).

En forma similar a lo reportado previamente por nuestro grupo de investigación, en este estudio encontramos mayor prevalencia del *H. pylori* en varones (12), igual a los reportes de los Estados Unidos (8), y contrario a lo observado en México (4). La mayor prevalencia de la infección en varones también ha sido descrita en áreas con características ecológicas y ambientales diferentes a las observadas en el Perú (7,8). También observamos que la disminución de la prevalencia del *H. pylori* fue significativa en varones y mujeres.

En comparación a los países desarrollados, el Perú durante las últimas décadas persiste con casi las mismas características de distribución poblacional, un alto índice de natalidad y una gran proporción de niños en la población; el nivel socioeconómico de los habitantes de estrato socioeconómico bajo, no varía significativamente en el curso de los años. El único cambio identificable durante este periodo de tiempo que pudo estar asociado a la disminución de la prevalencia del *H. pylori* es la mejoría de la potabilidad del agua: durante los últimos 18 años los niveles de cloro en el agua potable de la ciudad de Lima han ido aumentando (26). Es conocido que el agua con niveles adecuados de cloro se asocia a inhibición del crecimiento de esta bacteria así como a una disminución de su aislamiento (27). Por lo tanto, la modificación del agua de consumo durante los últimos 18 años pudo haber afectado la prevalencia de la infección y por lo tanto la transmisión. Esta hipótesis es apoyada por el hecho que en Lima una de las fuentes de transmisión más importantes es el agua proveniente de la Atarjea, central de procesamiento desde donde se distribuye el agua potable a toda la ciudad (14), y podría explicar porqué se está observando la disminución de la infección solo en la población de nivel socioeconómico medio y alto, debido a que ésta es la que tiene acceso al agua potable, a diferencia de la proveniente de nivel socioeconómico bajo, que adquiere el agua principalmente de pozos, ríos y acequias (28).

La disminución significativa de la prevalencia observada en los pacientes menores de 30 años de edad puede estar asociada a la adquisición de la infección durante los primeros años de vida en nuestra población (29). La mejoría en las condiciones de salubridad del agua puede explicar la disminución sostenida de la prevalencia de la infección en este grupo, ya que en el Perú cada vez existen menos personas infec-

tadas en este rango de edad (12). Otro factor asociado importante puede haber sido las prácticas tan comunes de sobreuso de antibióticos en nuestra población, teniendo en cuenta que su uso es más frecuente en los jóvenes (28,30). Pese a que un solo régimen antibiótico tiene una eficacia de solo 5-10% para erradicar al *H. pylori*, su uso intenso y acumulativo puede afectar la prevalencia de la infección (9).

El *H. pylori* produce una infección crónica, por lo tanto la mayoría de personas que ya estuvieron infectadas en las dos últimas décadas debieron continuar en ese estado. Esta afirmación puede explicar la prevalencia relativamente constante encontrada en los pacientes mayores de 50 años de edad. La disminución significativa de la prevalencia de la infección en el grupo de 31 a 50 años pudo deberse a una disminución de las tasas de reinfección y al uso de antibióticos en esta población. Las altas tasas de reinfección descritas en la población peruana (31) pueden haber disminuido conforme este grupo ha ido exponiéndose cada vez menos a la bacteria debido a que la calidad del agua ha ido mejorando.

No pudimos incluir un número considerable de pacientes en los grupos con úlcera duodenal y gástrica. Sin embargo, también pudimos observar una disminución de la prevalencia de la infección por el *H. pylori*, siendo significativa solo en los pacientes con úlcera duodenal, hallazgo similar a lo que ocurre en países desarrollados, donde además la prevalencia de úlcera duodenal está disminuyendo (8,9).

En nuestra serie encontramos que cada vez es menor la proporción de pacientes infectados por el *H. pylori* que presentan inflamación moderada-severa de la mucosa del estómago, lo cual sugiere que probablemente la virulencia de la bacteria esté cambiando. Existen evidencias que en países desarrollados la prevalencia de cepas *cagA*<sup>+</sup> del *H. pylori* está disminuyendo en forma más pronunciada que las *cagA*<sup>-</sup> (32). Las cepas *cagA*<sup>+</sup> producen mayor inflamación en la mucosa del estómago, y se asocian con mayor riesgo de úlcera duodenal y cáncer gástrico (33). En países desarrollados con seroprevalencias bajas del *H. pylori*, la mayoría de cepas son *cagA*<sup>-</sup>. Sin embargo, en países subdesarrollados, donde más del 90% de adultos están infectados por el *H. pylori*, la gran mayoría de cepas son *cagA*<sup>+</sup> (34). Se desconoce si la proporción de cepas *cagA*<sup>+</sup> también está disminuyendo en los países en vías de desarrollo, pero nuestro hallazgo sugiere que esto podría estar sucediendo en el Perú.

Desde el inicio de nuestros estudios comparamos la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas disponibles para el diagnóstico del *H. pylori*: coloración Gram, prueba de la ureasa, coloración con plata, coloración con hematoxilina-eosina y cultivo (35). En este trabajo utilizamos la coloración con hematoxilina-eosina debido a que cuando es leída por patólogos experimentados tiene una sensibilidad y especificidad cercanas a la coloración con plata y prueba de la ureasa (35), ambas consideradas actualmente como "patrón de oro"; tiene además la ventaja de ser un método que se realiza en cualquier centro hospitalario o asistencial donde laboren patólogos, a diferencia de la coloración con plata, del cultivo y recientemente del PCR, que solo se realizan en centros especializados. Desde 1994, añadimos la coloración de Waysson, porque facilita la identificación de la bacteria (20),

pero no afectó la tendencia decreciente de la prevalencia del H. pylori encontrada en el periodo del presente estudio.

En conclusión, en Lima, Perú la prevalencia del H. pylori en pacientes con gastritis crónica activa procedentes de estratos socioeconómicos medio y alto está disminuyendo. Una disminución similar de la prevalencia de la infección se está observando en pacientes con úlcera péptica. Estos cambios en la epidemiología del H. pylori tienen implicancias importantes en la patología digestiva de la población peruana: probablemente en los próximos años se vea una disminución de la prevalencia de gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica y adenocarcinoma de estómago, en forma similar a lo que está sucediendo en los países desarrollados (8,9). Esta hipótesis está siendo evaluada en un estudio que está realizando nuestro grupo de investigación.

#### AGRADECIMIENTOS

A los Drs. Sixto Recavarren Arce y Javier Arias Stella por el estudio del material de biopsias gástricas.

A los Drs. Germán Garrido Klinge, Raúl León Barúa y Max Biber P. por la referencia de los pacientes para el presente estudio.

A la Srta. Yenyffer Barreto, por el apoyo secretarial.

#### REFERENCIAS

- TAYLOR DN, BLASER MJ. The epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Epidemiol Rev* 1991; 13:42-58.
- Eurogast Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362.
- CAVE DR. How is Helicobacter pylori transmitted? *Gastroenterology* 1997; 11(Suppl 6): S9-14.
- TORRES J, LEAL-HERRERA Y, PEREZ-PEREZ G et al. A community-based seroepidemiologic study of Helicobacter pylori infection in Mexico. *J Infect Dis* 1998; 178: 1089-94.
- PAJARES-GARCÍA JM, CORREA P, PÉREZ-PÉREZ GI. Helicobacter pylori infection in gastroduodenal lesions, the second decade, 1st ed. Barcelona: Prous Science, 2000.
- COVER TL, BERG DE, BLASER MJ, MOBLEY HL. H. pylori. Pathogenesis: (Chapter 11) Principles of Bacterial Pathogenesis. Academic Press. 2001: 509-558.
- The Gastrointestinal Physiology Working Group: Ecology of Helicobacter pylori in Peru: Infection rates in coastal, high altitude and jungle communities. *Gut* 1992; 33: 604-605.
- EVERHART J, KRUSZON-MORAN D, PEREZ-PEREZ G, SUE TRALKA T, MAQUILLAN G. Seroprevalence and Ethnic Differences in Helicobacter pylori Infection among Adults in the United States. *JID* 2000; 181: 1359-63.
- BLASER MJ. Hipotesis: The Changing Relationships of Helicobacter pylori and Humans: implications for health and disease. *JID* 1999; 179: 1523-30.
- MARSHALL BJ. Epidemiology of H. pylori in Western countries. In: Hunt RH, Tytgat NJ eds. Helicobacter pylori basic mechanism to clinical cure. London: Kluwer Academic. 1994: 75-84.
- THOMAS JE, GIBSON GR, DARBOE MK, DALE A, WEAVER LT. Isolation of Helicobacter pylori from human feces. *Lancet* 1992; 340: 1194-1195.
- Gastrointestinal Physiology Working Group. Helicobacter pylori and gastritis in Peruvian patients: Relationship to socioeconomic level, age and sex. *The American Journal of Gastroenterology* 1990; 85(7): 819-23.
- HORIUCHI T, OHKUSA T, WATANABE M et al. Helicobacter pylori in Drinking Water in Japan. *Microbiol Immunol* 2001; 45(7): 515-19.
- KLEIN PD, Gastrointestinal Physiology Working Group, Graham DY et al. Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337: 1503-1506.
- SUTTON LD, WILKE WW, LYNCH NA, JONES RN. Helicobacter pylori-containing sewage detected by an automated polymerase chain reaction amplification procedure, abstr. C-395, p. 69. In Abstracts of the 95th General Meeting of the American Society for Microbiology 1995. American Society for Microbiology, Washington, D.C.
- HOPKINS RJ, VIAL PA, FERRECCIO C et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *J. Infect Dis* 1993; 168: 222-226.
- GILMAN RH, LEÓN-BARÚA R, COK J et al. Rapid identification of Campylobacter pylori in Peruvians with gastritis. *Dis Dis Sci* 1986; 31: 1089-94.
- RAMÍREZ-RAMOS A, RECAVARREN S, LEÓN-BARÚA R et al. Campylobacter pilórico, gastritis crónica, duodenitis crónica, úlcera gástrica y úlcera duodenal. *Arq Gastroenterol. Sao Paulo.* 1987; 24(1): 10-15.
- RECAVARREN-ARCE S, LEÓN-BARUA R, COK J et al. The Gastrointestinal Physiology Working Group. Helicobacter pylori and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:S181,51-7.
- SOLARI M, GARAY A, CANDELA R et al. Campylobacter pylórico. Waysson: una coloración de alternativa para su identificación en tejido. *Diagnóstico* 1989 (23); 4-6: 37-40.
- WHITEHEAD R. Gastritis in mucosal biopsy of the gastrointestinal tract. Vol III. Philadelphia. WB Saunders. 1985: 41-58.
- RAMÍREZ-RAMOS A, GILMAN RH, WATANABE J et al. Epidemiología de la infección por el Helicobacter pylori en el Perú: Niveles socioeconómicos bajo, medio y alto (A ser publicado).

23. RAMÍREZ-RAMOS A, GILMAN RH, WATANABE J et al. *Helicobacter pylori* infection in long-term and short-term Japanese visitors to Peru. *Lancet* 1994 Oct 8; 344 (8928):1017.
24. RAMÍREZ-RAMOS A, WATANABE J, ARIAS-STELLA J et al. *Helicobacter pylori* Infection in Peruvian patients of Japanese descent residing in Peru. (A ser publicado).
25. SOTO G, KATZ U, BAUTISTA C et al. Successful treatment of *Helicobacter pylori* infection in Peruvian adults using directly observed therapy (DOT). (En prensa).
26. Servicio de Agua Potable y Alcantarillado de Lima (SEDAPAL). Gerencia de Desarrollo e Investigación. Equipo de Planeamiento Operativo y Financiero. Anuario Estadístico. 2001. Lima, Perú.
27. JOHNSON CH, RICE EW, REASONER DJ. Inactivation of *Helicobacter pylori* by chlorination. *Appl Environ Microbiol* 1997 Dec; 63(12): 4969-70.
28. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional a Hogares. 1996. Lima, Perú.
29. KLEIN D, GILMAN RH, LEÓN-BARÚA R et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* in Peruvian children between 6 and 30 months of age. *The American Journal of Gastroenterology* 1994, 89(12): 2196-200.
30. LÓPEZ R. KROEGER A. Morbilidad y medicamentos en el Perú y Bolivia. Centro Latinoamericano del Instituto de Higiene Tropical de la Universidad de Heidelberg. 1990. Lima, Perú.
31. RAMÍREZ-RAMOS A, GILMAN RH, LEÓN-BARUA R et al. Rapid recurrence of *Helicobacter pylori* infection in Peruvian patients after successful eradication. *Clin Infect Dis* 1997 Nov; 25(5): 1027-31.
32. PÉREZ-PÉREZ GI, SALOMAA A, KOSUNEN TU et al. Evidence that *cagA*+ *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*- strains. *Gut* 2002; 50 (3): 295-8.
33. PARSONNET J, FRIEDMAN GD, ORENTREICH N, VOGELMAN H. Risk for gastric cancer in people with *CagA* positive or *CagA* negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
34. PEREZ-PEREZ GI, BHAT N, GAESBAUER J et al. Country-specific constancy by age in *cagA*+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer* 1997; 72: 453-6.
35. RAMÍREZ-RAMOS A. *Campylobacter pylori* y Patología Gastroduodenal. Editorial Santana. Lima, Perú. 1988: 55-68.