

# Comparación de la prevalencia de la infección del estómago por el *Helicobacter pylori* en el Perú en población japonesa y peruana

Alberto Ramírez-Ramos,<sup>1</sup> Robert H Gilman,<sup>1</sup> Jose Watanabe-Yamamoto,<sup>2</sup> Juan Takano-Moron,<sup>2</sup> Javier Arias-Stella,<sup>1,3</sup> Elena Yoshiwara-Wakabayashi,<sup>2</sup> Carlos Rodríguez-Ulloa,<sup>2</sup> Juan Miyagui-Maeda,<sup>2</sup> Billie Velapatiño-Cochachi,<sup>1</sup> Daniel Mendoza-Requena,<sup>1</sup> Erick Chinga-Alayo,<sup>4</sup> Julio Leey-Casella,<sup>1</sup> José Guerra-Valencia,<sup>1</sup> César Otoyá-Calle,<sup>1</sup> María Cristina Segovia-Castro<sup>1</sup>

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2005;35:219-224

## Resumen

Se ha planteado la posibilidad de una predisposición racial para adquirir la infección del estómago por el *Helicobacter pylori*. Sin embargo, no se ha tenido en cuenta el nivel socioeconómico de los pacientes. **Objetivo:** Comparar la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en la población japonesa residente en el Perú y en peruanos nativos, con similares condiciones socioeconómicas. **Material y métodos:** Estudio prospectivo realizado en el Policlínico Peruano-Japonés (Lima-Perú), donde incluimos a dos grupos de pacientes: japoneses y peruanos nativos con síntomas crónicos del tracto gastrointestinal superior, ambos de nivel socioeconómico medio y alto. Se excluyeron pacientes con úlcera péptica. Para diagnosticar la infección se utilizó la prueba de la ureasa, la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y serología con ELISA IgG. **Resultados:** Evaluamos 168 pacientes de raza japonesa (edad promedio 54.6±12.62 años, 75% mujeres), y los comparamos con 161 peruanos (edad 42.12±14.48 años, 61.5% mujeres). Utilizando la prueba de la ureasa, la prevalencia de infección por el *Helicobacter pylori* en peruanos fue de 47.8% y en japoneses de 47.0% ( $p=0.88$ ). Utilizando PCR, en peruanos fue de 49.7% y en japoneses 43.5% ( $p=0.28$ ). **Conclusiones:** En el Perú, las personas de raza y ascendencia ja-

ponesa pura comparados con población peruana del mismo estrato social y similar grupo étnico, tienen similar prevalencia de la infección por el *Helicobacter pylori*, con lo que podemos postular que en el Perú y en estos grupos étnicos no existe predisposición racial para adquirir la infección.

## Summary

**Comparison of the prevalence of *Helicobacter pylori* stomach infection in Peruvian and Japanese population**

**Objective:** To compare the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in native Peruvians and Japanese residing in Peru. **Methods:** Prospective study carried out at "Policlinico Peruano-Japonés" (Lima-Perú). We included Peruvians and Japanese residing in Peru with chronic symptoms of the upper gastrointestinal tract. Both groups were from medium to high socioeconomic status. We excluded patients with peptic ulcer. PCR, rapid ureasa test and IgG ELISA were used to diagnose the infection. **Results:** We evaluated 168 Japanese (mean age 54.6±12.62 years, 75% female), and 161 Peruvians (mean age of 42.12±14.48 years, 61.5% female). Using the rapid ureasa test, the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Peruvians was 47.8%, and in Japanese 47.0% ( $p=0.88$ ). Using PCR, in Peruvians was 49.7% and in Japanese 43.5% ( $p=0.28$ ). **Conclusion:** Peruvians and Japanese residing in Peru have a similar prevalence of *Helicobacter pylori* infection, after controlling factors such as socioeconomic status and age, suggesting that in Peru and in these ethnic groups, there is no racial predisposition to acquire the infection.

**Index (palabras claves):** *Helicobacter pylori*, epidemiology, prevalence.

<sup>1</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia

<sup>2</sup> Policlínico Peruano-Japonés

<sup>3</sup> Instituto de Patología y Biología Molecular Arias Stella, Lima - Perú

<sup>4</sup> John H. Stroger Jr. Hospital of Cook County. Department of Medicine. Chicago, IL

**Correspondencia:** Dr. Alberto Ramírez Ramos  
Paseo de la República 369 oficina 502, Lima 27, Perú.  
Teléfono: 4410769  
E-mail: ramirezramoscaza@yahoo.com

## Introducción

En diversos estudios se ha planteado la posibilidad de una predisposición racial para adquirir la infección del estómago por el *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Boey, comparando tres grupos raciales en Malasia (malayos, chinos e indios), encontró una mayor seropositividad en hindúes que en malayos a pesar de que todos provenían de la misma ciudad.<sup>1</sup> A su vez, Lanciers, confrontando pacientes belgas de raza caucásica y no caucásica, también encontró diferencias.<sup>2</sup>

Cuando se comparan grupos poblacionales a fin de determinar si existe predisposición racial, no sólo se debe evaluar el aspecto genético del paciente sino también otros factores, tales como el nivel socioeconómico, las costumbres socioculturales, la cepa bacteriana y el medio ambiente. Algunos estudios no han tenido en cuenta el nivel socioeconómico de los pacientes ni el de sus ancestros, considerado actualmente un factor muy importante.<sup>3,4</sup> Íntimamente relacionado con este factor socioeconómico y con las costumbres socioculturales se encuentra el llamado fenómeno de la cohorte racial, el cual explica que las generaciones más jóvenes tienen menores tasas de infección que las antiguas, sencillamente porque la exposición ha ido disminuyendo con el paso de los años.<sup>5,6</sup>

En el caso de la infección por el *H. pylori* esto ocurre principalmente en la infancia donde las tasas de infección son bastante altas en los países en vías de desarrollo, comparándolas con las tasas de infección de los adultos, todo ello dentro de un mismo grupo racial.<sup>6</sup> Otro factor que se debe tener en cuenta es la cepa del *H. pylori*, ya que difieren en la virulencia.<sup>4</sup>

De los factores del medio ambiente, es importante destacar los hábitos personales y las condiciones de salubridad. La alta prevalencia de la infección en los países en vías de desarrollo se ha asociado con las pobres condiciones sanitarias,<sup>7</sup> observación apoyada por la aparente transmisión fecal-oral de la infección,<sup>7,8</sup> su alta prevalencia en los niveles socioeconómicos más bajos de la población<sup>9</sup> y, el rol del agua, en la propagación de la bacteria.<sup>10,11</sup>

Se ha encontrado al *H. pylori* en el agua para consumo humano<sup>10,11</sup> y en aguas servidas,<sup>12</sup> identificándose como factores de riesgo para adquirir la infección el consumo de vegetales crudos irrigados con aguas servidas no tratadas<sup>13</sup> y en el Perú el consumir agua procedente de la Atarjea (Fuente Municipal de Abastecimiento de Agua para Lima Metropolitana).<sup>11</sup> En los últimos años, se ha evidenciado una

disminución de la infección por el *H. pylori* en poblaciones de nivel socioeconómico medio y alto, ello debido a las mejoras en las condiciones de salubridad.<sup>4</sup> Esto explica por qué dentro de un mismo grupo racial como los japoneses, las personas más jóvenes tienen menores tasas de infección que los ancianos<sup>3</sup> y el mismo fenómeno se puede evidenciar con las enfermedades asociadas a la infección por *H. pylori*.<sup>14</sup>

El objetivo del presente estudio fue comparar las tasas de infección del estómago por *H. pylori* de dos grupos: uno de ascendencia japonesa pura que genéticamente es similar al japonés residente en su país y el otro compuesto por población peruana. A fin de que tal comparación tenga mayor validez, los dos grupos pertenecieron al mismo estrato socioeconómico y vivían en la misma ciudad.

## Materiales y métodos

### Área de estudio

Estudio prospectivo realizado en el Policlínico Peruano Japonés (PPJ) en el año 2002, aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El PPJ es una clínica privada, localizada en Lima, Perú, donde acuden personas de estrato socioeconómico medio y alto.

### Pacientes

Incluimos en nuestro estudio a pacientes que acudieron al PPJ por presentar síntomas crónicos del tracto gastrointestinal superior. Se incluyó dentro del grupo japonés a aquellos pacientes cuyos antecedentes pertenecían a la raza japonesa (por lo menos las 3 últimas generaciones, línea materna y paterna). Incluimos en el grupo peruano a aquellos con ascendencia racial peruana (línea materna y paterna), no incluyendo en este grupo a los que tenían alguna ascendencia asiática o de otra nacionalidad. Excluimos de ambos grupos a los que tuvieron diagnóstico endoscópico de úlcera gástrica y/o duodenal, a los que recibieron antibióticos o bloqueadores de la bomba de protones en las 2 semanas previas y a aquellos con diagnóstico de cáncer de estómago (previo o actual).

### Diseño muestral

Decidimos incluir, por lo menos, 157 pacientes en cada grupo. Este valor lo obtuvimos considerando una prevalencia de infección del estómago por el *H. pylori* de 67% en japoneses y 80% en peru-

nos,<sup>9,15</sup> un nivel de significancia de 5%, y un poder de 80%, utilizando la fórmula para comparar dos proporciones.<sup>16</sup>

### **Recolección de la información**

Incluimos por saturación a todos los pacientes que cumplieron los criterios anteriormente descriptos hasta completar la muestra. A todos se les solicitó un consentimiento informado. Se entrevistó a cada paciente en base a una ficha que incluyó datos sobre la edad, sexo, lugar de nacimiento, procedencia, tiempo de residencia en el Perú, viajes en el último año, ascendencia peruana o de otra nacionalidad, síntomas principales, uso de medicamentos, tipo de alimentación, alergias, antecedentes de úlcera péptica o cáncer de estómago, hospitalizaciones y cirugías previas, consumo de tabaco, alcohol y café, y antecedentes familiares de cáncer.

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, casa propia, características del abastecimiento de agua y desagüe, luz y electricidad, posesión de refrigeradora, teléfono, radio, televisión y cable, nivel de ingresos, cobertura de las necesidades de alimentación y vestido.

### **Endoscopia digestiva alta**

Se realizó durante las mañanas y en ayunas. Los endoscopios flexibles utilizados eran de marca Fujinon modelo EG450 HR. Previo al examen, para prevenir la contaminación, los endoscopios fueron lavados y esterilizados cuidadosamente con soluciones antimicrobianas (glutaraldehído, endozime). Durante el procedimiento se tomaron 4 biopsias del antro gástrico y 4 biopsias del cuerpo. Estos especímenes fueron procesados para la prueba de la ureasa y la Reacción en Cadena de la Polimerasa.

### **Prueba rápida de la ureasa**

Las biopsias del antro se colocaron en agar-úrea, procediéndose a realizar la lectura a los 15-30 minutos y 16, 12 y 24 horas respectivamente. Se consideró la prueba positiva cuando se visualizó la variación de color del amarillo a rojo grosella.

### **Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)**

Los fragmentos de ADN del *H. pylori* fueron amplificados mediante el uso de *primers* dirigidos al gen

de la Ureasa, en un volumen de reacción de 25  $\mu$ l, conteniendo 2 mM de MgCl<sub>2</sub>, 0.25 mM de dNTPs, 0.4  $\mu$ M de cada *primer*, 1X de Buffer, 0.02 U/ $\mu$ l Taq Polimerasa, y 5  $\mu$ l del ADN extraído. Los siguientes oligonucleotidos, los cuales fueron usados como cebadores o *primers*, fueron derivados de la secuencia del gen de la ureasa (*ureB*) y reportados por Jeong y col<sup>17</sup> *UreaseB-F* (5'CGTCCGGCAA-TAGCTGCCATAGT) y *UreaseB-R* (GTAGGTCTTGCTACTGAAGCCTTA). Las temperaturas que se usaron fueron las siguientes: 1 min a 94°C, 1 min a 67 °C y 1 min a 72 °C. Se realizaron 35 ciclos de amplificación, luego una corrida electroforética en agarosa al 2% con bromuro de etidio en la muestra. Se observó bajo iluminación ultravioleta evidenciándose la presencia de un fragmento de banda amplificado de un tamaño de 467 pares de bases.

### **ELISA IgG para *H. pylori***

Se consideró como positivo todo título mayor o igual a 1.10; negativo, menor o igual a 0.90; e indeterminado 0.91 a 1.09. Un resultado positivo no significa necesariamente que la persona tenga infección activa por el *H. pylori*, sólo indica contacto con antígenos del *H. pylori* en el pasado o recientemente. Pudimos realizar la prueba de ELISA IgG en 109 peruanos y 135 japoneses.

### **Análisis de datos**

Se utilizó la prueba estadística del chi cuadrado para las variables categóricas. Para las variables numéricas se utilizó la prueba t de *Student* para muestras no pareadas. Utilizamos la regresión logística para controlar el efecto de la edad sobre la relación entre infección por el *H. pylori* y raza. Se consideró estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ . Se calcularon OR con intervalos de confianza del 95%. Los datos fueron analizados mediante los paquetes estadísticos Epi2000 y STATA 7.0.

## **Resultados**

### **Sujetos**

Invitamos a participar en el estudio a 212 japoneses y 175 peruanos. De ellos, no desearon participar 6 japoneses y 7 peruanos. Evaluamos endoscópicamente a 206 japoneses y 168 peruanos. Encontramos úlcera duodenal o de estómago en 38 japoneses y 7 peruanos, por lo que fueron excluidos. Al final, realizamos el análisis comparando a 168 japoneses y

161 peruanos.

La edad promedio del grupo japonés fue 54.6 años (desviación estándar: 12.62; rango: 19-77 años) y 126 (75%) eran mujeres. La edad promedio del grupo peruano fue 42.12 años (desviación estándar: 14.48; rango: 18-74 años) y 99 (61.5%) eran mujeres. Ambos grupos pertenecieron al estrato socioeconómico medio y alto.

### Prevalencia del *H. pylori* en peruanos y japoneses

Utilizando la prueba rápida de la ureasa y PCR no encontramos diferencia estadísticamente significativa en la prevalencia de la infección por el *H. pylori* entre peruanos y japoneses. Sin embargo, sí encontramos diferencia utilizando la serología (IgG). (tabla 1)

**Tabla 1.** Prevalencia de la infección por el *H. pylori* en peruanos y japoneses. 2002.

Prueba	Peruanos	Japoneses	x 2	p
Ureasa	47.8% (77/161)	47.0% (79/168)	0.02	0.88
PCR	49.7% (80/161)	43.45% (73/168)	1.28	0.26
ELISA*	83.5% (91/109)	53.8% (70/130)	23.7	<0.001

\*5 japoneses tuvieron resultado de ELISA indeterminado, los cuales no fueron incluidos en la comparación de prevalencias.

### Análisis entre edad, raza e infección por el *H. pylori*

Realizamos regresiones logísticas para determinar la relación entre raza e infección por el *H. pylori* (diagnosticada por PCR o prueba rápida de ureasa), controlando el efecto de la edad.

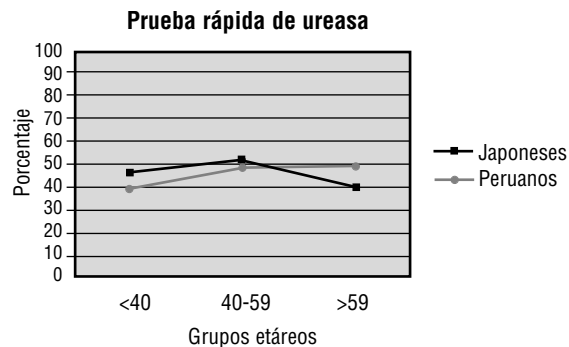
La presencia de infección por el *H. pylori* diagnosticada por la prueba rápida de ureasa fue similar en peruanos y japoneses, independientemente de la edad (OR: 1.0; IC95%: 0.62-1.62),  $p=0.98$ ). (figura 1)

La presencia de infección por el *H. pylori* diagnosticada por PCR fue similar en peruanos y japoneses, independientemente de la edad [OR: 1.1 (IC95%: 0.68-1.78),  $p=0.41$ ]. (figura 2)

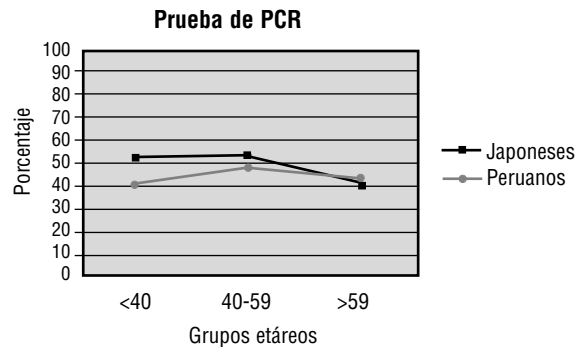
### Discusión

El presente estudio se ha realizado en pacientes Peruanos y Japoneses que han acudido al Policlínico peruano-japonés de Lima, Perú, por presentar síntomas del tracto gastrointestinal superior. Tratándose de dos grupos poblacionales con iguales característi-

**Figura 1.** Infección por el *H. pylori* en peruanos y japoneses y edad



**Figura 2.** Infección por el *H. pylori* en peruanos y japoneses y edad



cas, no habría aparentemente ningún sesgo. Lo ideal hubiera sido realizar el mismo estudio en sujetos totalmente asintomáticos, pero consideramos sumamente problemático conseguir que personas asintomáticas se sometieran a una esofagogastroduodenoscopia.

En países en vías de desarrollo como el nuestro, en vista de que la infección por *H. pylori* se contrae en edades tempranas de la vida, no se observa la curva de curso ascendente en relación a la edad, descrita en países desarrollados.<sup>9</sup>

Utilizando dos pruebas ampliamente reconocidas por su alto rendimiento diagnóstico (prueba rápida de la ureasa y PCR),<sup>4</sup> no encontramos diferencia significativa en la infección por el *H. pylori* entre peruanos y japoneses procedentes de nivel socioeconómico medio y alto en Lima, Perú. Este hallazgo concuerda con lo reportado por nosotros hace diez años,<sup>15</sup> donde encontramos una prevalencia de 67% en nisei y 80% en peruanos, diferencia no significativa. La diferencia detectada entre peruanos y japoneses mediante la serología, puede ser explicada por-

que la mayoría de peruanos han tenido contacto con el *H. pylori* a edades tempranas de la vida,<sup>9</sup> a diferencia de los japoneses, no significando que durante el presente estudio tuvieran la infección.

Comparando la información del presente estudio con la reportada hace diez años,<sup>15</sup> podemos observar dos conclusiones: 1) No existe diferencia significativa entre las prevalencias de la infección por el *H. pylori* entre peruanos y japoneses; y 2) La prevalencia de la infección por el *H. pylori* está disminuyendo en ambos grupos raciales, procedentes de nivel socioeconómico medio y alto (figura 3), lo cual confirma el hallazgo reportado recientemente por nosotros, evaluando otros grupos poblacionales atendidos en una clínica privada de Lima.<sup>18</sup>

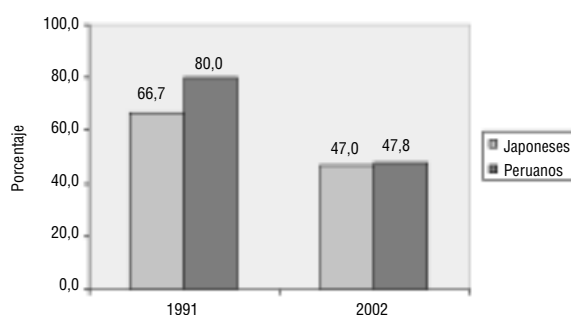
El hallazgo de que la prevalencia de la infección está disminuyendo en grupos raciales diferentes durante los últimos diez años sugiere que cada vez es menor la exposición a la infección, probablemente debido a la mejoría de las condiciones de salubridad en nuestro país. Es importante mencionar que las cepas de *H. pylori* que infectan a los japoneses residentes en el Perú son similares a las de los peruanos nativos, indicando que la población inmigrante japonesa que ha ido viniendo a nuestro país décadas atrás fue adquiriendo las características de la población peruana nativa (Velapatño B, comunicación personal), reflejando la mayor importancia de los factores ambientales sobre los factores genéticos en relación a la transmisión de la infección por el *H. pylori*.

Las diferentes seroprevalencias del *H. pylori* entre países pueden explicarse por las distintas medidas de salubridad que adopta cada uno de ellos, el nivel socioeconómico de sus habitantes, el medio ambiente y la raza. Este último es el factor al que nos avocamos en el presente estudio. La dificultad para determinar si la raza predispone o no a la infección por *H. pylori* estriba en la cantidad y complejidad de las variables anteriormente mencionadas, lo que no permite hacer comparaciones entre países. Aún dentro de la misma nación, el nivel socioeconómico juega un rol importante en la exposición y consecuente infección por el *H. pylori*.<sup>18,19</sup> Por este motivo, en nuestro estudio incluimos personas del mismo nivel socioeconómico.

En un estudio previo realizado en poblaciones peruanas, encontramos prevalencias que oscilaban entre 70 y 80% en la costa, sierra y selva del Perú.<sup>19</sup> Por esta misma época estudiando pacientes de diferente nivel socioeconómico hallamos igual prevalencia de la infección en los estratos socioeconómico bajo y

alto, con excepción de mujeres de nivel socioeconómico alto.<sup>9</sup> Poco tiempo después de este estudio, evaluamos a un grupo de pacientes peruanos, japoneses inmigrantes, niseis y visitantes, sugiriendo que en áreas altamente endémicas para la infección por *H. pylori*, la mayoría de las personas se infecta independientemente de su carga genética.<sup>15</sup> En el presente trabajo, controlando factores confusores como nivel socioeconómico, entorno ambiental, ciudad de residencia y edad, no encontramos relación entre raza e infección del estómago por *H. pylori* al comparar pacientes peruanos netos con peruanos japoneses genéticamente similares a sus pares del Japón. (figura 3)

**Figura 3.** Disminución de la prevalencia de la infección por el *H. pylori* en peruanos y japoneses en el Perú entre 1991 y el 2002.



Número de japoneses: 1991: 39; 2002: 168. Número de peruanos: 1991: 30; 2002: 161. En ambos años se utilizó el test rápido de la ureasa.

De manera interesante, en un estudio reciente en población de nivel socioeconómico bajo de nuestro país se ha encontrado una prevalencia superior al 90%,<sup>20</sup> lo que contrasta con los resultados del presente estudio cercanos al 50% en población de nivel socioeconómico medio y alto, pero congruente con nuestras observaciones recientes sobre una disminución de la prevalencia de la infección del estómago por el *H. pylori* en los niveles socioeconómicos medio y alto.<sup>18</sup> El estudio de Boey<sup>1</sup> realizado en Kuala Lumpur, Malasia, encuentra diferencias en la seroprevalencia del *H. pylori* entre niños hindúes (26%) y malayos (5%). En Bélgica, Lancier comparó individuos caucásicos vs no caucásicos y también encontró una diferencia significativa,<sup>2</sup> pero debemos recordar que muchos de los inmigrantes provienen de países en vías de desarrollo por lo que probablemente cuando emigraron ya tenían el germen. Creemos

que buena parte de esta diferencia puede ser explicada por los distintos niveles socioeconómicos y/o diferencias culturales de las etnias y grupos estudiados.

Comparando las cepas del *H. pylori* encontradas a nivel mundial, Kersulyte ha logrado determinar que existen cepas predominantes en ciertos continentes. Así, en América del Sur, predomina la llamada cepa tipo I, que es prácticamente la misma que existe en España, lo que permite inferir que el *H. pylori* llegó a Sudamérica a través de los españoles.<sup>21</sup> En otro estudio similar, se ha determinado que la distribución actual del *H. pylori* obedece a las grandes migraciones humanas que empezaron desde el neolítico.<sup>22</sup>

Si la distribución del *H. pylori* se ha desarrollado en el marco de las migraciones, vemos pues que durante los movimientos poblacionales no solo se formaron grupos que se transformaron luego en naciones, sino que cada grupo adquirió y perpetuó ciertas cepas de *H. pylori*. Este es otro factor a tener en cuenta porque existen algunas cepas que tienen mayor patogenicidad que otras<sup>4</sup> y cuando comparamos grupos raciales para determinar predisposición a la infección ya no sólo se comparan distintas razas humanas sino que también se comparan distintas cepas de la bacteria. Esto tiene enorme importancia en la epidemiología del *H. pylori* porque explicaría en parte las diferencias que existen entre los países en las patologías asociadas a la infección con *H. pylori* como adenocarcinoma de estómago y enfermedad ulcerosa.

En conclusión, después de controlar factores tales como nivel socioeconómico, entorno ambiental, ciudad de residencia y edad, no encontramos relación entre raza e infección del estómago por *H. pylori* al comparar peruanos con peruanos-japoneses genéticamente similares a sus pares de Japón, lo cual indica la predominancia de los factores ambientales sobre los genéticos en la transmisión del *H. pylori*, y la importancia de controlar esta infección en los diversos grupos poblacionales del Perú y América Latina.

## Referencias

- Boey CCM, Goh KL, Lee WS, Parasakthi N. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Malaysian children: evidence for ethnic differences in childhood. *J Paediatr Child Health* 1999;35:151-152.
- Lanciers S, Hauser B, Vandenplas Y, Blecker U. The prevalence of *Helicobacter pylori* positivity in asymptomatic children of different ethnic backgrounds living in the same country. *Ethn Health* 1996;1:169-173.
- Namekata T, Miki K, Kimmey M, Fritsche T, Hughes D, et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol* 2000; 151:820-830.
- Suerbaum S and Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
- Marshall B. Comentario: *Helicobacter* as the "environmental factor" in Susser and Stein's cohort theory of peptic ulcer disease. *Int J Epidemiol* 2002;31:21-22.
- Sipponen P. *Helicobacter pylori*: a cohort phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1995;19 (suppl 1):S30-S36.
- Pajares-García JM, Correa P, Pérez-Pérez GI. *Helicobacter pylori* infection in gastroduodenal lesions, the second decade. 1st ed Prous Science, Barcelona; 2000.
- 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. *Am J Gastroenterol* 1990;85:819-823.
- Horiuchi T, Ohkusa T, Watanabe M, et al. *Helicobacter pylori* in drinking water in Japan. *Microbiol Immunol* 2001;45:515-519.
- 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, 95th General Meeting of the American Society for Microbiology 1995. American Society for Microbiology, Washington, D.C. abstract C-395, p 69.
- 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.
- Hansson LE, Bergstrom R, Sparen P, Adami HO. The decline in the incidence of stomach cancer in Sweden 1960-1984: a birth cohort phenomenon. *Int J Cancer* 1991 20;47:499-503.
- Ramírez-Ramos A, Gilman RH, Watanabe J, Recavarren AS, Spira W, Miyagui J, et al. *Helicobacter pylori* infection in long-term and short-term Japanese visitors to Peru. *Lancet* 1994;344:1017-1018.
- Joseph Fleiss. *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd ed. Lippincott, New York; 1981.
- Jeong JY, Mukhopadhyay AK, Dailidienė D, Wang Y, Velapatiño B, Gilman RH, et al. Sequential inactivation of rdxA (HP0954) and frxA (HP0642) nitroreductase genes Causes moderate and high-level metronidazole resistance in *Helicobacter pylori*. *J Bacteriol* 2000;182:5082-5090.
- Ramírez-Ramos A, Chinga E, Mendoza D, Leey J, Segovia M, Otoy C. Variación de la prevalencia del *Helicobacter pylori* en el Perú. Período 1985-2002, en una población de nivel socioeconómico medio y alto. *Rev Gastroenterol Perú* 2003;23:92-98.
- 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
- Soto G, Bautista C, Roth DE, Gilman RH, Velapatiño B, Ogura M, et al. *Helicobacter pylori* reinfection is common in Peruvian adults after antibiotic eradication therapy. *J Infect Dis* 2003;188:1263-1275.
- Kersulyte D, Mukhopadhyay A, Velapatiño B, Su W, Pan Z, García C, et al. Differences in genotypes of *Helicobacter pylori* from different human populations. *J Bacteriol* 2000;182:3210-3218.
- Falush D, Wirth T, Linz B, Pritchard JK, Stephens M, Kidd M, et al. Traces of Human Migrations in *Helicobacter pylori* populations. *Science* 2003;299:1582-1585.