

Helicobacter pylori y enfermedades relacionadas

EPIDEMIOLOGÍA

PATOGENIA pág. 256

GASTRITIS Y ÚLCERA PÉPTICA pág. 262

ENF. NO DIGESTIVAS pág. 267

CARLOS MARTÍN
DE ARGILA
Y DANIEL BOIXEDA
Servicio de Gastroenterología.
Hospital Ramón y Cajal.
Universidad de Alcalá. Madrid.
España.

Epidemiología y factores de riesgo

Puntos clave

El 50% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*. En España el porcentaje es similar.

La prevalencia de esta infección aumenta con la edad y en áreas geográficas con pobres medidas higiénico-sanitarias. El sexo, la etnia y la raza, la actividad laboral y el consumo de tabaco no se asocian con la prevalencia de la infección.

La vía de transmisión fecal-oral parece la más frecuente en áreas con un bajo desarrollo socioeconómico.

La vía de transmisión oral-oral parece la más frecuente en áreas con un elevado desarrollo socioeconómico.

Una deficiente desinfección de los utensilios sanitarios puede conducir a la transmisión de la infección por *H. pylori*.

Si bien han sido muy numerosos los estudios encaminados a conocer la implicación de *Helicobacter pylori* en distintas enfermedades y son y han sido aún más numerosos los trabajos en los que se ensayan distintas combinaciones farmacológicas en la terapia erradicadora, la fuente o fuentes de la infección y el modo o modos de transmisión de la infección siguen siendo preguntas sin respuesta cierta en la epidemiología de la infección por *H. pylori*. El desconocimiento de muchos aspectos básicos de la epidemiología impide la aplicación de una prevención primaria que controle la fuente o fuentes de infección y sus rutas de transmisión.

Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*

A través de los estudios epidemiológicos realizados, en la actualidad se sabe que la infección por *H. pylori* es, probablemente, la infección humana más frecuente en el mundo; su distribución es ubicua y se calcula que aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por este microorganismo^{1,2}. En la tabla 1 se muestra la prevalencia global de la infección por *H. pylori* en población adulta de diferentes países y áreas geográficas del mundo¹. Se puede observar que la mayor prevalencia corresponde a países con un bajo desarrollo socioeconómico; en cambio, los países más desarrollados (salvo excepciones) presentan cifras de prevalencia más bajas. A pesar de todo, puede comprobarse que en la mayor parte de las regiones del mundo las tasas de prevalencia son muy elevadas y superan, en general, el 50%. En las últimas décadas se está observando un descenso en la incidencia de la infección por *H. pylori* en los países industrializados³⁻⁶.

Edad de adquisición de la infección por *Helicobacter pylori*

Se ha podido comprobar que durante la infancia es cuando se produce la mayor tasa de adquisición de la infección por *H. pylori*⁷. La seroconversión alcanza su punto máximo en los 5 primeros años de vida. La cifra anual de seroconversión en los países desarrollados es del 0,3-2,7%⁸ y del 3,8-4% en los países en vías de desarrollo⁹. Los niños son especialmente vulnerables a la infección por *H. pylori* y la transmiten fácilmente a otros niños por su lógica pobre educación higiénico-sanitaria y por su estrecho contacto con adultos posiblemente infectados. Por otro lado, la adquisición de la infección es extremadamente infrecuente en edades adultas en países con un elevado desarrollo socioeconómico; se estima que las tasas de seroconversión anual en adultos es de tan sólo el 0,3-0,5%¹⁰⁻¹². Estas tasas de seroconversión se mantienen aunque la persona viaje a zonas de alta prevalencia de la infección por *H. pylori* y esté expuesta, de este modo, a un importante riesgo de infección^{13,14}.

Influencia de la edad y el grado de desarrollo socioeconómico en la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*

Las importantes variaciones de la prevalencia entre los distintos países e incluso dentro de distintas zonas geográficas de un mismo país vienen determinadas por 2 factores íntimamente relacionados: la edad de la población estudiada y su grado de desarrollo higiénico-sanitario. Por lo general, los diferentes países del mundo se dividen, en relación con la infección por *H. pylori*, en 2 grandes grupos: los países o áreas geográficas en donde la mayoría de los niños se infectan por *H. pylori* durante la infancia y, por lo tanto, donde la mayoría de las personas están infectadas cuando llegan a la edad adulta, por lo que la infección persiste durante toda la vida; y las zonas en las que cuando se

Lectura rápida



La fuente o fuentes de infección y el modo o modos de transmisión de la infección por *Helicobacter pylori* son, probablemente, uno de los campos menos estudiados de la epidemiología de esta infección, lo cual impide la aplicación de una prevención primaria eficaz.

La infección por *H. pylori* es, probablemente, la infección humana más frecuente en el mundo; se calcula que aproximadamente el 50% de la población está infectado por este microorganismo.

Los países o áreas geográficas con un bajo desarrollo socioeconómico presentan las cifras de prevalencia más altas (el 70-80% de la población en edad adulta está infectado por *H. pylori*); en cambio, en las zonas con un alto desarrollo socioeconómico, la tasa de infección en población adulta se sitúa en torno al 40-50%.

La mayoría de las personas se infecta durante la infancia, y se alcanza el máximo grado de seroconversión entre los primeros 5 años de vida. La adquisición de la infección es extremadamente infrecuente en edades adultas en los países con un elevado desarrollo socioeconómico.



Tabla 1. Prevalencia global de la infección por *H. pylori* en diferentes países o comunidades¹

País o comunidad	%
Alemania	39,2
Arabia Saudí	72
Argelia	79
Argentina	49
Australia (aborígenes)	0,7
Australia (donantes blancos)	15
Canadá (Ártico)	50,8
Costa de Marfil	73
China	44,2
España (Barcelona)	60
España (Madrid)	53
Estonia	87
EE.UU.	52
Finlandia	31
Francia	25
Grecia	70
India	81
Reino Unido (Gales)	56,9
Reino Unido (Glasgow)	66
Irlanda	43
Irlanda del Norte	50,5
Israel	65
Islandia	88,4
Italia	45
Japón	50
Malasia	4,8
Nepal	57
Nigeria	85
Nueva Guinea	56
Nueva Zelanda	36,2
Polonia	73
República de San Marino	44
Rusia	88
Suecia	54
Sudáfrica	76
Tailandia	58
Taiwán	54,4

realiza un estudio transversal de la población sólo una pequeña proporción de los niños están infectados y la prevalencia de la infección aumenta muy lentamente en relación con la edad, generalmente a partir de los 35-40 años¹⁵ (fig. 1). El primer grupo corresponde al modelo de infección observado en los países en vías de desarrollo o no industrializados, mientras que el segundo refleja el modelo de infección de los países industrializados o desarrollados. Así, se puede considerar que la epidemiología de la infección por *H. pylori* está estrechamente relacionada con la edad y el grado de desarrollo socioeconómico: cuanto mayor sea la edad de la población estudiada y menor el desarrollo socioeconómico, mayor será la prevalencia de la infección por *H. pylori*, y viceversa¹⁶.

Los resultados de la prevalencia global de *H. pylori* en España se describen en la tabla 2¹. Aunque existe gran disparidad entre ellos, probablemente como consecuencia de los distintos grupos poblacionales estudiados (en cuanto a edad y ámbito rural o urbano), en todos se observa un incremento de la prevalencia de la infección con respecto a la edad, igual al que se describe en los estudios realizados en otros países; y su patrón se sitúa en una posición intermedia entre la de los denominados países desarrollados y la de los países en vías de desarrollo.

Otras variables epidemiológicas y su influencia en la infección por *Helicobacter pylori*

No se han observado diferentes prevalencias de la infección en función del sexo, la etnia y la raza, la actividad laboral o el grupo sanguíneo¹⁷⁻²¹. Tampoco se ha observado que el consumo de tabaco, café y otros alimentos se asocie con una mayor o menor prevalencia de la infección por *H. pylori*^{17,19,22,23}. Estudios recientes sugieren que el consumo de alcohol se asocia con una cierta capacidad protectora para adquirir la infección por *H. pylori* y que, por el contrario, el consumo de café tendría el efecto opuesto²⁴.

Mecanismos de transmisión de la infección

Reservorios de *Helicobacter pylori*

Dada la alta prevalencia de esta infección y su amplia distribución mundial, la posibilidad de

que el reservorio de *H. pylori* se localice en el medio ambiente ha sido una hipótesis de trabajo frecuentemente empleada en estudios epidemiológicos de la infección. Se ha investigado el agua como posible reservorio y vector de la infección y los resultados señalan que este elemento es un factor importante en la epidemiología de la infección por *H. pylori*²⁵. La viabilidad de *H. pylori* en el agua parece estar condicionada de forma importante por la temperatura: permanece viable, aunque no cultivable, a temperaturas de entre 4 y 15 °C²⁶. También se ha investigado la posible presencia de *H. pylori* en distintos alimentos (leche de ganado vacuno y ovino, carne de cerdo y de ganado vacuno, etc.)^{2,27,28}, sin embargo, teniendo en cuenta los resultados, parece poco probable que ésta sea una vía de transmisión. Aunque se ha logrado aislar *H. pylori* en diversos animales (monos, cerdos y gatos domésticos)^{29,30} parece poco probable que esta infección se trate de una zoonosis³¹.

En cualquier caso, sea cual sea el reservorio principal de esta infección, se considera que el hombre es el huésped natural para *H. pylori* y se piensa que este microorganismo se ha ido adaptando a su "nicho" ecológico natural, la cavidad gástrica humana³². El antro es la localización gástrica donde coloniza con mayor facilidad. Esta especial predilección por la cavidad gástrica parece estar relacionada con la existencia de receptores específicos de naturaleza glucoproteínica en las células antrales, a los que es capaz de adherirse con firmeza.

Vías de transmisión de la infección

Se considera que la transmisión directa persona a persona es la vía de transmisión más probable de la infección por *H. pylori*³³⁻³⁶ (fig. 2). La transmisión persona a persona puede ocurrir por vía fecal-oral, oral-oral o gástrica-oral.

Vía de transmisión fecal-oral

Se ha aislado e identificado *H. pylori* en heces de personas infectadas³⁷. Diversos estudios han indicado que el agua, contaminada previamente con productos residuales fecales humanos, es el probable vector de la infección por *H. pylori*^{38,39}.

Vía de transmisión oral-oral

Se ha descrito la adquisición de *H. pylori* en humanos tras la ingesta, por vía oral, de inóculos del microorganismo con fines experimentales⁴⁰; accidentalmente, tras aspirar jugo gástrico infectado⁴¹, y en casos aislados de resucitación cardiopulmonar mediante la técnica del boca a boca⁴². La saliva podría ser el vector de infección y la placa dental podría actuar como reservorio de la infección⁴³.

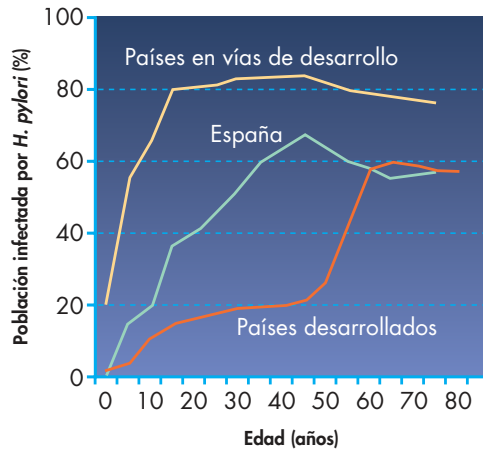


Figura 1. Curvas de prevalencia de la infección por *H. pylori* en relación con la edad en los países desarrollados, en vías de desarrollo y en España.

Vía gástrica-oral

Recientemente se está considerando la posibilidad de que *H. pylori* pase directamente desde el estómago de un paciente infectado, a través de vómito, a la boca de otra persona, sin que sea necesario que exista un reservorio en la cavidad oral⁴⁴. Esta vía de transmisión tendría lugar, fundamentalmente, en la infancia.

Otras posibles formas de transmisión

Se ha descrito transmisión iatrogénica de la infección a través de sondas, endoscopios u otros instrumentos que no han sido desinfectados adecuadamente⁴⁵. Diversos estudios sugieren que el comportamiento sexual pudiera ser un factor importante en la transmisión de *H. pylori*, aunque no se ha podido demostrar una transmisión sexual de la infección^{46,47}.

Tabla 2. Prevalencia global de la infección por *H. pylori* en diferentes áreas de España¹

Provincia	N.º de personas estudiadas	%
Asturias	480	49
Barcelona (capital)	139	60
Barcelona (Sabadell)	214	39
Cuenca (ámbito rural)	1.320	85
Guipúzcoa	1.335	54
Guadalajara	297	84
Madrid	381	53
Palma de Mallorca	231	21
Valencia	112	37

Lectura rápida



La edad y el grado de desarrollo higiénico-sanitario son determinantes esenciales de la prevalencia de la infección por *H. pylori*, de tal modo que cuanto mayor sea la edad de la población estudiada y menor el desarrollo higiénico-sanitario (por lo general, íntimamente ligado al grado de desarrollo socioeconómico), mayor será la prevalencia de la infección por *H. pylori*, y viceversa.

En España, la prevalencia global de la infección por *H. pylori* se sitúa en torno al 50-55%. La curva de prevalencia en función de la edad se localiza en una posición intermedia a la de los denominados países desarrollados y la de los países en vías de desarrollo.

El sexo, la etnia y la raza, la actividad laboral y el grupo sanguíneo no se asocian con una menor o mayor prevalencia de la infección por *H. pylori*. El consumo de alcohol parece que puede asociarse con una cierta capacidad protectora para adquirir la infección por *H. pylori*.



Lectura rápida



No se conoce con exactitud la existencia de un reservorio medioambiental de la infección por *H. pylori*; sin embargo, parece que el agua podría actuar como reservorio y vector de este microorganismo.

El hombre se considera el huésped natural de *H. pylori*, y la cavidad gástrica (en especial el antro gástrico) es su "nicho" ecológico natural.

La vía de transmisión persona a persona se considera la más probable de esta infección, y puede realizarse por vía fecal-oral, oral-oral o gástrica-oral. *H. pylori* se ha aislado en las heces, saliva y placa dental de personas infectadas.

Se ha descrito la transmisión iatrogénica de esta infección a través de utensilios sanitarios que no se han desinfectado adecuadamente.

Según estudios recientes, es posible que la mosca doméstica pueda transmitir y diseminar en el ambiente *H. pylori* a través de sus secreciones, por lo que este insecto puede considerarse una importante vía de infección en áreas con deficientes medidas higiénico-sanitarias.

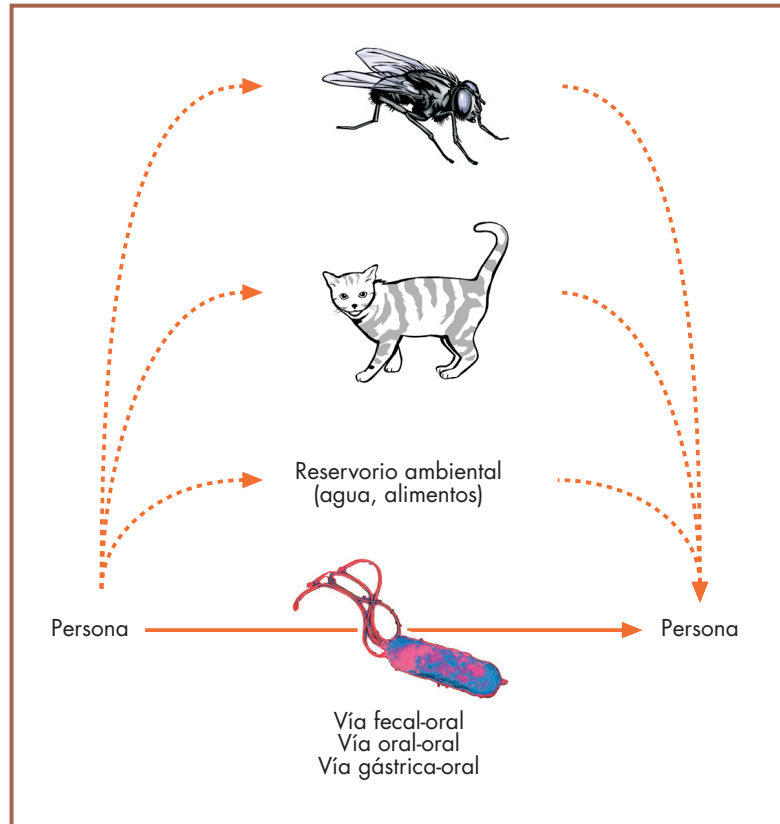


Figura 2. Reservorios y mecanismos de transmisión más probables de la infección por *H. pylori*.

Recientemente se ha estudiado la posibilidad de que la infección se pudiera transmitir desde el reservorio de modo indirecto al hombre a través de un vector animal. En este sentido, la mosca doméstica puede transmitir y diseminar en el ambiente *H. pylori* a través de sus secreciones, y albergarlo en su tracto intestinal o en su superficie corporal⁴⁸. En cualquier caso, si se confirmara esta vía de transmisión, probablemente se podría aplicar de modo específico a las zonas del mundo con deficientes medidas higiénico-sanitarias.

De todo lo expuesto puede concluirse que hasta el momento no existen suficientes evidencias científicas que permitan establecer el modo exacto de transmisión de la infección por *H. pylori*. Existen datos que verifican cada una de las vías de transmisión descritas, pero ninguna es lo suficientemente concluyente. Probablemente intervengan diversas vías de transmisión de persona a persona, sin que se pueda excluir la existencia de un amplio reservorio externo que condicione la transmisión. La vía oral-oral podría ser el mecanismo de transmisión más frecuente en los países con un elevado desarrollo socioeconómico y tendría lugar, especialmente, entre la población infantil. La vía fecal-oral sería la más importante en los países en vías de desarrollo con malas condiciones higiénico-sanitarias. Aunque es necesaria la realización de más estudios, es probable que la vía gastro-oral desem-

peñe un papel importante, también especialmente en la población infantil.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

- Martín de Argila C, Boixeda de Miquel D. Epidemiología de la infección por *Helicobacter pylori*. En: Boixeda D, Martín de Argila C, editores. Infección por *Helicobacter pylori*, ¿más allá del límite? Barcelona: Prous Science, S.A., 2001; p. 47-71.
- Megraud F, Brassens-Rabbe MP, Denis F, Belbourni A, Hoa DQ. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *J Clin Microbiol* 1989;27:1870-3.
- Parsonnet J, Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology* 1992;102:41-6.
- Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *J Infect Dis* 1993;168:219-21.
- Sipponen P, Kosunen TU, Samloff IM, Heinonen OP, Siurala M. Rate of *Helicobacter pylori* acquisition among Finnish adults. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:229-32.
- Sigiyama T, Nishikawa K, Komatsu Y, et al. Attributable risk of *H. pylori* in peptic ulcer disease. Does declining prevalence of infection in general population explain increasing frequency of non-*H. pylori* ulcers? *Dig Dis Sci* 2001;46:307-10.
- Malaty HM, El-Kasabanay A, Graham DY, et al. Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *Lancet* 2002;359:931-5.
- Sahay P, Axon AT. Reservoirs of *Helicobacter pylori* and modes of transmission. *Helicobacter* 1996;1:175-82.

Bibliografía recomendada

Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993;34:1672-6.

Uno de los primeros estudios epidemiológicos transversales en el que se estudia la infección por H. pylori en más de 3.000 personas procedentes de Europa, África del Norte, Norteamérica y Japón mediante serología. Observa la ausencia de relación de la infección con el sexo, consumo de tabaco, alcohol y otras variables epidemiológicas; en cambio, constata su estrecha relación con la edad y el nivel educativo.

Banatvala N, Mayo K, Megraud F, Jennings R, Deeks JJ, Feldman RA. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. J Infect Dis 1993;168:219-21.

Estudio epidemiológico realizado en una población del Reino Unido que pone de manifiesto el "efecto cohorte" o generacional observado en los países en los que se han modificado de modo importante las condiciones socioeconómicas en los últimos años, lo que ha condicionado un descenso en la prevalencia de H. pylori en las generaciones más jóvenes.

Klein PD, Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Lancet 1991;337:1503-6.

Estudio epidemiológico realizado en población pediátrica de Lima (Perú) mediante la prueba del aliento con urea marcada con C¹³ en el que se observa que, independientemente del grado de desarrollo socioeconómico, el agua contaminada con H. pylori parece ser una importante fuente de infección.

Grübel P, Hoffman JS, Chong FK, Burstein NA, Mepani CH, Cave DR. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 1997;35:1300-3.

Estudio experimental realizado con moscas domésticas que demuestra que este insecto puede transmitir y diseminar H. pylori en el ambiente a través de sus secreciones, y albergarlo en su tracto intestinal o en su superficie corporal.

9. Xia HH, Talley NJ. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. Am J Gastroenterol 1997;92:1780-7.
10. Parsonnet J, Blaser MJ, Pérez-Pérez GI, Hargrett-Bean N, Tauxe RV. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. Gastroenterology 1992;102:41-6.
11. Kuipers JE, Peña AS, Van Kamp G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. Lancet 1993;342:328-31.
12. Feldman RA, Eccersley AJ, Hardie JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori*: acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. Br Med Bull 1998;54:39-53.
13. Potasman I, Yitzhak A. *Helicobacter pylori* serostatus in backpackers following travel to tropical countries. Am J Trop Med Hyg 1998;58:305-8.
14. Lindkvist P, Wadström T, Giesecke J. *Helicobacter pylori* infection and foreign travel. J Infect Dis 1995;172:1135-6.
15. Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Supl 2):33-9.
16. Parsonnet J. *Helicobacter pylori*. Infect Dis Clin North Am 1998;12:185-97.
17. ●● Eurogast Study Group. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993;34:1672-6.
18. Berkowicz J, Lee A. Person-to-person transmission of *Campylobacter pylori*. Lancet 1987;ii:680-1.
19. ●● Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in a asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology 1991;100:1495-501.
20. Monés J, Martín de Argila C, Samitier RS, Pérez Gisbert J, Sainz S, Boixeda D. Prevalence of *Helicobacter pylori* in medical professionals in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:239-42.
21. Martín de Argila C, Boixeda D, Cantón R, et al. *Helicobacter pylori* infection in a healthy population in Spain. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:1165-8.
22. Dooley CP, Cohen H, Fritzigibbons PL, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 1989;321:1562-6.
23. Höök-Nikanne J. Effect of alcohol consumption on the risk of *Helicobacter pylori* infection. Digestion 1991;50:92-8.
24. Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G. Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active *Helicobacter pylori* infection: cross sectional study. BMJ 1997;315:1489-92.
25. Lu Y, Redlinger TE, Avitia R, Galindo A, Goodman K. Isolation and genotyping of *Helicobacter pylori* from untreated municipal wastewater. Appl Environ Microbiol 2002;68:1436-9.
26. Shahamat M, Mai U, Pasko-Kolva C, Kessel M, Colwell RR. Use of autoradiography to assess viability of *Helicobacter pylori* in water. Appl Environ Microbiol 1993;59:1231-5.
27. Fujimura S, Kawamura T, Kato S, Tateno H, Watanabe A. Detection of *Helicobacter pylori* in cow's milk. Lett Appl Microbiol 2002;35:504-7.
28. Papiez D, Konturek PC, Bielanski W, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Polish shepherds and their families. Dig Liver Dis 2003;35:10-5.
29. Handt LK, Fox JG, Dewhirst FE, et al. *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect Immun 1994;62:2367-74.
30. Dubois A, Fiala N, Heman-Ackah LM, et al. Natural gastric infection with *Helicobacter pylori* in monkeys: a model for spiral bacteria infection in humans. Gastroenterology 1994;106:1405-17.
31. Webb PM, Knight T, Elder JB, Newell DG, Forman D. Is *Helicobacter pylori* transmitted from cats to humans? *Helicobacter* 1996;1:79-81.
32. Lee A, Hazell SL. *Campylobacter pylori* in health and disease: an ecological perspective. Microb Ecol Health Dis 1988;1:1-16.
33. Oderda G, Vaira D, Holton J, et al. *Helicobacter pylori* in children with peptic ulcer and their families. Dig Dis Sci 1991;36:572-6.
34. Perez-Perez GI, Taylor DN, Bodhidatta L, Wongsrichanalai J, Baze WB, Dunn BE. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Thailand. J Infect Dis 1990;161:1237-41.
35. Valle J, Pikkarainen P, Vuoristo M, Sipponen P, Kekki M, Siurala M. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. A study of duodenal ulcer patients and their first-degree relatives. Scand J Gastroenterol 1991;26(Supl 186):45-51.
36. Bamford KB, Bickely J, Collins JSA, et al. *Helicobacter pylori*: comparison of DNA fingerprints provides evidence for intrafamilial infection. Gut 1993;34:1348-50.
37. Thomas JE, Gibson GR, Darboe MK, Dale A, Weaver LT. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. Lancet 1992;340:1194-5.
38. ● Klein PD, Gastrointestinal Physiology Working Group of Cayetano Heredia and the Johns Hopkins Universities, Graham DY, Gaillour A, Opekun AR, Smith EO. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. Lancet 1991;337:1503-6.
39. ● Hulten K, Han SW, Enroth H, et al. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. Gastroenterology 1996;110:1031-5.
40. Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 1987;82:192-9.
41. Sobala G, Crabtree JE, Dixon MF. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology and gastric juice ascorbic acid concentrations. Gut 1991;32:1415-8.
42. Figura N. Mouth-to-mouth resuscitation and *Helicobacter pylori* infection. Lancet 1996;347:1342.
43. Ferguson DA, Li CH, Patel NR, Mayberry WR, Chi DS, Thomas E. Isolation of *Helicobacter pylori* from saliva. J Clin Microbiol 1993;31:2802-4.
44. Leung WK, Siu KKL, Kwork CKL, Chan SY, Sung R, Sung JY. Isolation of *Helicobacter pylori* from vomitus in children and its implications in gastro-oral transmission. Am J Gastroenterol 1999;94:2881-4.
45. Tytgat GNJ. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995;9(Supl 2):105-10.
46. Martín de Argila C, García Arata I, Boixeda D, Sancha M, Cantón R, Baquero F. Failure to detect *Helicobacter pylori* in vaginal secretions. Clin Microbiol Infect 1998;4:412-3.
47. Eslick GD. *Helicobacter pylori* infection transmitted sexually via oral-genital contact: a hypothetical model. Sex Transm Infect 2000;76:489-92.
48. ● Grübel P, Hoffman JS, Chong FK, Burstein NA, Mepani CH, Cave DR. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for *Helicobacter pylori*. J Clin Microbiol 1997;35:1300-3.