

## ***Helicobacter pylori* y estrés psicosocial en pacientes con gastritis crónica**

**JOSÉ I. MONTAÑO, M.D.<sup>1</sup>, XIMENA DOSSMAN, M.D.<sup>2</sup>, JULIÁN A. HERRERA, M.D.<sup>3</sup>,  
ARNOLDO BROMET, M.D.<sup>4</sup>, CARLOS H. MORENO, M.D.<sup>5</sup>**

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de *Helicobacter pylori* y el estrés psicosocial en pacientes con síntomas digestivos recidivantes y diagnóstico previo de gastritis crónica.

**Métodos:** Se realizó un estudio piloto de casos y controles donde el grupo de estudio fueron pacientes con gastritis crónica e infección por *H. pylori* y el grupo control, enfermos con gastritis crónica sin infección. Los pacientes se evaluaron en el Hospital Universitario del Valle (HUV) y en la Fundación Clínica Valle del Lili (FVL) en Cali, Colombia durante el 2003. La infección por *H. pylori* se determinó por endoscopia digestiva y el estrés psicosocial mediante la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (HADS).

**Resultados:** Se estudiaron 164 pacientes, 74 (45.1%) en el HUV y 90 (54.9%) en la FVL. Las características sociodemográficas del grupo en estudio y del control fueron comparables. Se observó infección por *H. pylori* en 113 (68.9%) pacientes y estrés psicosocial en 115 (70.1%). Los niveles de ansiedad fueron mayores que los de depresión (ansiedad mediana=9, rango 1-20; depresión mediana=6, rango 0-17) especialmente en el HUV ( $p=0.03$ ). El estrés psicosocial no se asociaba con la infección por *H. pylori* ( $p=0.69$ ).

**Conclusión:** Los pacientes con diagnóstico endoscópico previo de gastritis crónica y síntomas digestivos recidivantes presentan una alta prevalencia de infección por *H. pylori* y estrés psicosocial sin estar asociados estos dos factores.

**Palabras clave:** Gastritis crónica; *Helicobacter pylori*; Estrés psicosocial; Ansiedad; Depresión.

### ***Helicobacter pylori* and psychosocial stress in patients with chronic gastritis**

### **SUMMARY**

**Objective:** The aim of the study was to describe the prevalence of *Helicobacter pylori* and psychosocial stress in patients with chronic gastritis.

**Methods:** A pilot case-control study was performed in patients with chronic gastritis. The study group included patients infected with *H. pylori* and the control group included patients without infection. The patients were recruited at the Valle University Hospital (VUH) and the Valle del Lili Foundation (VLF) in Cali, Colombia during 2003. The *H. pylori* infection was determined by gastric endoscopy and the psychosocial stress by the Hospital Anxiety Depression Scale (HADS).

**Results:** 164 patients were included, 74 (45.1%) in VUH and 90 (54.9%) in VLF. The socio-demographic characteristics were comparable in both institutions and both groups. *H. pylori* infection was observed in 113 (68.9%) patients and psychosocial stress in 115 (70.1%). Anxiety levels were higher than depression levels; (anxiety median=9, range 1-20; depression median=6, range 0-17) especially in VUH ( $p=0.03$ ) associated to low socioeconomic status ( $p<0.01$ ). The psychosocial stress was not associated with *H. pylori* infection ( $p=0.69$ ).

**Conclusion:** Patients with chronic gastritis had a high prevalence of *H. pylori* infection and psychosocial stress without association between the two variables.

1. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: dathoss@hotmail.com
2. Médica Familiar, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: xdossman@comfenalcovalle.com.co
3. Profesor Titular y Emérito, Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: herreja@univalle.edu.co
4. Profesor Asistente y Jefe del Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: bromet@calipso.com.co
5. Profesor Titular (r), Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: chmoreno@imbanaco.com.co

Recibido para publicación febrero 21, 2005      Aceptado para publicación marzo 31, 2006

**Key words:** *Chronic gastritis; Helicobacter pylori; Psychosocial stress; Anxiety; Depression.*

La gastritis crónica es una de las causas de consulta más comunes en la población general, se han identificado diferentes factores asociados con su presentación, entre ellos factores nutricionales, factores ambientales como el estrés, factores iatrogénicos como uso de medicamentos y factores infecciosos<sup>1,2</sup>.

*Helicobacter pylori* produce una de las infecciones bacterianas más comunes, pues se calcula que entre 50% y 80% de la población adulta mundial la sufre. Todos los individuos infectados presentan gastritis crónica, moderada a severa, pero muchos permanecen asintomáticos<sup>3,4</sup>. Sin embargo, 17% pueden presentar úlcera péptica, y un grupo menor gastritis atrófica, adenocarcinoma gástrico o linfomas<sup>5</sup>. Después de la erradicación con antimicrobianos, el grado de reinfección varía según las condiciones socioeconómicas, pues en los países desarrollados es menor de 1% anual y en los países en vías de desarrollo oscila de 20% a 30% anual<sup>6</sup>.

El estado de ánimo y el estrés emocional originan muchos síntomas digestivos, más difíciles de interpretar que los síntomas de padecimientos orgánicos. El estrés puede ser una causa contribuyente para la úlcera péptica pero su mecanismo se desconoce, sin embargo, el estrés psicosocial por vía neuroendocrina altera la respuesta inmunológica y facilita la aparición de enfermedades entre ellas las infecciosas<sup>7-10</sup>. El objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia y la posible asociación entre *H. pylori* y el estrés psicosocial en pacientes con síntomas digestivos recidivantes y diagnóstico previo de gastritis crónica.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio piloto de casos y controles donde el grupo de estudio fueron pacientes con diagnóstico previo de gastritis crónica y síntomas recidivantes con infección por *H. pylori* y en el grupo control había pacientes con diagnóstico previo de gastritis crónica y síntomas recidivantes pero sin infección. El estudio se hizo en el Hospital Universitario del Valle (HUV) y en la Fundación Clínica Valle del Lili (FVL) de Cali entre agosto del 2002 y diciembre del 2003.

Se estudiaron 164 pacientes muestra que se calculó con un margen de error de 5% y un grado de confianza de 95%

considerando una prevalencia de 70% de pacientes con gastritis crónica infectados por *H. pylori* y 30% con gastritis crónica sin infección por *H. pylori*; esta prevalencia la calculó el Servicio de Gastroenterología del HUV. El Comité de Investigaciones en Seres Humanos y el Comité de Ética de la Universidad del Valle, Cali, Colombia, aprobaron el estudio.

A los pacientes incluidos en el estudio los refirieron sus médicos tratantes al servicio de endoscopia digestiva de cada una de las instituciones por síntomas agudos recidivantes de enfermedad ácido péptica. Uno de los investigadores en cada institución verificaba el cumplimiento de todos los criterios de inclusión (edad 18-65 años, diagnóstico previo de gastritis crónica mediante endoscopia, síntomas agudos digestivos recidivantes, sin haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos tres meses, capacidad adecuada para entender preguntas, capacidad para auto-diligenciar el cuestionario, nivel de escolaridad mínima de primaria completa) y el cumplimiento de los criterios de exclusión (diabetes, uso de aspirina o anti-inflamatorios, anemia, enfermedades autoinmunes, hábito de fumar, ingesta diaria de bebidas alcohólicas, sangrado digestivo). El investigador explicaba los objetivos generales del estudio y acordaba la firma del consentimiento informado.

Los pacientes incluidos en el estudio auto-diligenciaron el formulario pre-codificado para evitar sesgos del entrevistador, se evaluaba el estrés psicosocial con la Escala de Depresión y Ansiedad en el Hospital (HADS) (Hospital Anxiety Depression Scale)<sup>11</sup>. La HADS la desarrollaron Zigmond y Snaith en 1983 para permitir a los clínicos e investigadores con confianza y validez tener una herramienta práctica a fin de identificar y calificar las dos formas más comunes de alteraciones psicológicas en pacientes con enfermedades somáticas. La escala de 14 preguntas es fácil de administrar, es bien aceptada y permite descubrir tanto la ansiedad como la depresión. Más de 17 estudios han mostrado su alta sensibilidad y especificidad para demostrar la ansiedad y la depresión<sup>11</sup>. Cuando la Escala se encuentra entre 0 y 7 puntos en la caracterización de ansiedad o caracterización de depresión se clasifica como resultado negativo, entre 8 y 10 puntos se clasifica como dudoso el diagnóstico, entre 11-21 puntos se clasifica como positivo y se confirma el caso como de depresión o como de ansiedad, según las respuestas a cada una de las evaluaciones. Los síntomas de ansiedad o de depresión que el paciente tuviera en la

semana anterior a la entrevista fueron los que se consideraron en la evaluación, sin tener en cuenta los síntomas de ansiedad que le pudiera generar el procedimiento.

Las biopsias gástricas se procesaron con los procedimientos estandarizados que se usan con fines de investigación y de manejo terapéutico para el paciente. La biopsia fue procesada por el médico patólogo de la institución respectiva. Un investigador independiente -para evitar sesgos del observador- ingresó el resultado de la biopsia en el formulario pre-codificado al finalizar la inclusión de todos los pacientes.

La variable dependiente fue la infección por *H. pylori*. Las variables independientes fueron la presencia o ausencia de estrés psicosocial caracterizado por ansiedad y depresión y su respectiva intensidad. Las variables de confusión fueron las variables sociodemográficas (edad, género, etnia, nivel socioeconómico, nivel educativo, sitio de residencia) que se evaluaron mediante análisis estratificado.

El análisis estadístico utilizó los paquetes estadísticos Epi-Info 6.0 (WHO) y Epistat versión 3.0 (Richardson, TX, USA). Se realizó análisis univariable para observar la distribución de las variables en todos los pacientes incluidos por grupos y por institución. Se evaluó la proporción de pacientes sometidos a altos niveles de estrés con infección por *H. pylori* y sin ella. Las diferencias en las variables continuas se evaluaron con la prueba t (de doble cola) con distribución normal y con la prueba de Kruskal-Wallis para variables que no tengan distribución normal;  $\chi^2$  o prueba exacta de Fischer (si el menor valor está por debajo de 5) se usó para analizar diferencias en variables categóricas. Un valor  $p < 0.05$  se consideró como significativo.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 164 pacientes, 74 (45.1%) en el HUV y 90 (54.9%) en la FVL. Los enfermos estudiados tenían  $43.2 \pm 11.3$  años de promedio en edad; hubo predominio de mujeres (107, 65.2%). La composición étnica fue: mestizos, 141 (86%); afro-colombianos, 21 (12.8%); indígenas, 2 (1.2%). De acuerdo con su estado civil los pacientes eran: casados, 100 (61%); solteros, 39 (23.8%); separados, 13 (7.9%); y viudos, 12 (7.3%). Según su sitio de residencia muchos vivían en el área urbana de la ciudad de Cali, 125 (76.2%); en municipios del Valle, 38 (23.1%); y en áreas rurales del Cauca, 2 (1.2%). En el aspecto religioso, 131 (79.9%) eran practicantes católicos. La mayoría de pacientes 72 (43.9%) pertenecían al nivel socioeconómico bajo (estrato nivel 1-

2, clasificación del Departamento Administrativo Nacional de Estadística, rangos 1-6); 57 (40.9%) pertenecían al nivel socioeconómico medio (estrato nivel 3-4); y 25 (15.2%) pertenecían al nivel socioeconómico alto (estrato nivel 5-6).

En las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en el estudio de acuerdo con la institución no se observaron diferencias para la etnia ni para el estado civil, sin embargo, en el HUV se vieron más adultos jóvenes con predominio del sexo femenino, residentes en área rural y de bajo nivel socioeconómico (Cuadro 1). Al comparar las características sociodemográficas del grupo de estudio y del grupo control con pacientes incluidos en el estudio en ambas instituciones se observó que los grupos eran comparables para la mayoría de variables sociodemográficas (Cuadro 2).

Las biopsias gástricas mostraron infección para *H. pylori* en 113 (68.9%) pacientes y presencia de estrés psicosocial en 115 (70.1%). Al evaluar el nivel de estrés se observó estrés bajo (ausencia de ansiedad y depresión) en 48 (29.3%); estrés medio (síntomas de ansiedad o depresión sin llegar a niveles diagnósticos) en 68 (41.5%); y estrés alto (pacientes con diagnóstico de ansiedad o depresión) en 48 (29.3%), ( $p=0.84$ ). La HADS mostró una mediana de 9 en los puntajes para ansiedad (rango 1-20) y 6 para depresión (rango 0-17).

En el análisis bivariable no se observó asociación entre la presencia de estrés psicosocial y la infección por *H. pylori* ( $p=0.69$ ). Se observó una mayor proporción de diagnóstico de infección por *H. pylori* en la FVL que en el HUV ( $p=0.04$ ).

La presencia de alto nivel de estrés caracterizado por ansiedad o depresión en niveles diagnósticos no ofreció diferencias entre las instituciones ( $p=0.05$ ), sin embargo se observó un mayor puntaje de ansiedad en los pacientes evaluados en el HUV (mediana: 10, rango: 0-20) que se asociaba con bajo nivel socioeconómico ( $p < 0.01$ ) en comparación con los pacientes evaluados en la FVL (mediana: 8, rango 1-19) ( $p=0.03$ ). La edad no se asoció con mayores niveles de ansiedad y fue la variable que tuvo mayores diferencias al comparar las características sociodemográficas de las instituciones (Cuadro 1) ( $r=0.05$ , IC 95% 0.10-0.20).

El análisis de correlación lineal múltiple indicó una correlación significativa entre la edad, los niveles de ansiedad y los niveles de depresión ( $r=0.54$ , IC 95% 0.44-0.65,  $p < 0.001$ ). Al comparar los índices de correlación lineal múltiple entre estas tres variables de acuerdo con la

Cuadro 1

Características sociodemográficas de 164 pacientes con gastritis crónica por institución. Cali, Colombia, 2002-2003

Característica	Hospital Universitario del Valle (HUV) (%)	Fundación Clínica Valle del Lili (%)	p
Edad (X/DE) (años)	41.6±10.8	44.5±11.6	<0.01
<b>Género</b> Femenino	56 (75.7)	51 (56.7)	0.01
<b>Residencia</b> Urbana	49 (66.2)	75 (83.3)	<0.01
<b>Etnia</b>			
Mestizos	67 (90.5)	74 (82.2)	0.12
Afro-colombiana	7 (9.5)	14 (15.6)	0.24
Indígena	2 (2.7)	0	
<b>Estado civil</b>			
Solteros	23 (31.1)	16 (17.8)	0.05
Casados	40 (54)	60 (66.6)	0.09
Separados	4 (5.4)	9 (10.0)	0.27
Viudos	6 (8.1)	6 (6.7)	0.72
<b>Nivel socioeconómico</b>			
(Clasificación DANE) (Rango 1-6)			
Bajo (estrato 1-2)	66 (89.2)	6 (6.7)	<0.01
Medio (estrato 3-4)	7 (9.5)	60 (66.6)	<0.01
Alto (estrato 5-6)	0	24 (26.7)	

Las características sociodemográficas se informan en promedios y desviación estándar y por proporciones (n/%)

Cuadro 2

Características sociodemográficas de 164 pacientes con gastritis crónica por grupo de estudio. Cali, Colombia, 2002-2003

Característica	Casos ( <i>H. pylori</i> +) n=113 (%)	Control ( <i>H. pylori</i> -) n=51 (%)	p
Edad (X/DE) (años)	43.8±11.6	42.2±10.8	0.005
<b>Género</b> Femenino	72 (63.7)	37 (72.5)	0.26
<b>Residencia</b> Urbana	87 (77.0)	40 (78.4)	0.83
<b>Etnia</b>			
Mestizos	98 (86.7)	39 (76.4)	0.10
Afro-colombiana)	14 (12.4)	11 (21.5)	0.13
Indígena)	1 (0.9)	0	-
<b>Estado civil</b>			
Solteros	25 (22.1)	16 (31.3)	0.20
Casados	73 (64.6)	28 (54.9)	0.23
Separados	7 (6.2)	5 (9.8)	0.52
Viudos	8 (7.0)	2 (3.9)	0.56
<b>Nivel socioeconómico</b>			
(Clasificación DANE) (Rango 1-6)			
Bajo (estrato 1-2)	46 (40.7)	23 (45.0)	0.59
Medio (estrato 3-4)	47 (41.5)	23 (45.2)	0.67
Alto (estrato 5-6)	20 (17.7)	5 (9.8)	0.19

Las características sociodemográficas se informan en promedios y desviación estándar y por proporciones (n/%)

presencia de infección por *H. pylori* no se observaron diferencias estadísticas ( $r=0.52$ ) ( $p=0.80$ ).

## DISCUSIÓN

Los pacientes incluidos en el estudio se evaluaron en dos instituciones diferentes de nivel tres y nivel cuatro de la misma ciudad, que son centros de referencia regional; el HUV es una Empresa Social del Estado donde se

atienden enfermos sobre todo del régimen subsidiado y con vinculación a la Seguridad Social y la FVL una clínica privada cuyos pacientes pertenecen al régimen contributivo lo que explica las diferencias en cuanto al sitio de residencia y al nivel socioeconómico (Cuadro 1); sin embargo, las variables sociodemográficas entre los casos y los controles fueron en todo comparables para la mayoría de las variables, y esto es importante para los objetivos del estudio. La recidiva en la infección por *H. pylori* es

más frecuente en países en vías de desarrollo y en enfermos de bajo nivel socioeconómico<sup>6</sup> como se observó en este estudio (Cuadro 2).

Por las características de las dos instituciones participantes era de esperar que se presentaran diferencias en las características sociodemográficas, sin embargo, el grupo de estudio (pacientes infectados) y el grupo control (pacientes no infectados) fueron comparables para las características sociodemográficas (Cuadro 2), lo que permite evaluar las posibles asociaciones entre la variable dependiente (infección por *H. pylori*) y la variable independiente (estrés psicosocial) en enfermos que consultaban con síntomas digestivos recidivantes que tenían previamente el diagnóstico endoscópico e histológico de gastritis crónica. Se observó una mayor intensidad en los síntomas de ansiedad en los pacientes evaluados en el HUV con respecto a los que se evaluaron en la FVL lo que se podría explicar por la alta proporción de enfermos pertenecientes a estratos de bajo nivel socioeconómico en el HUV y la baja proporción en la FVL (89.2% vs. 6.7%,  $p < 0.001$ ). La falta de recursos económicos y la falta de oportunidades laborales en conjunto con otros factores generadores de ansiedad pueden facilitar el incremento en estos niveles. La correlación vista entre la edad y los niveles de ansiedad y depresión era también de esperar y plausible biológicamente.

Aunque no existen muchos estudios con modelos animales para estudiar la relación del *H. pylori* con la gastritis crónica y la úlcera péptica, se han hecho algunos experimentos animales que llenan por completo los postulados de Koch. El *H. pylori* tiene muchos factores que explican su grado de virulencia y patogenicidad sobre la mucosa gástrica, pues mediante sus flagelos, se mueve con libertad en el jugo y moco gástricos. La bacteria libera ureasa que produce amoníaco y eleva el pH del moco gástrico lo cual altera el metabolismo celular y ocasiona hipergastrinemia. El amoníaco y el bicarbonato que secretan las células gástricas, forman un medio alcalino que le permite al microorganismo sobrevivir en la acidez gástrica, durante su paso a través de la barrera, para llegar al epitelio del estómago. Una vez pasa la capa del moco gástrico, se adhiere a unos receptores especializados de composición fosfolipídica que existen en la mucosa gástrica. El *H. pylori* libera proteasas y fosfolipasas que deterioran el moco gástrico y las células de la mucosa. La pérdida de consistencia del moco, por lisis de sus componentes fosfolipídicos, facilita la penetración de los iones de hidrógeno en la mucosa gástrica lo cual asociado con

la respuesta inmune del organismo contribuye a la respuesta inflamatoria gástrica.

Los estómagos de individuos sanos y asintomáticos portadores de *H. pylori* controlan eficientemente la población bacteriana con células CD4 y citocinas TH1<sup>12</sup>, por su parte, el estrés genera alteraciones que reducen la inmunocompetencia de la mucosa permitiendo a la bacteria proliferar e inflamarse severamente por alteraciones del sistema inmune mucoso gastrointestinal<sup>13</sup>. En el presente estudio los pacientes fueron incluidos con diagnóstico previo histológico de gastritis crónica con síntomas clínicos digestivos recidivantes en el momento de la inclusión. La infección por *H. pylori* es muy frecuente en la población colombiana reportándose seroprevalencia de 96.3%<sup>14</sup>. Los resultados del presente estudio observaron igualmente una alta prevalencia de infección por *H. pylori* y una alta prevalencia de estrés psicosocial sin observar asociación entre las dos variables ( $p = 0.69$ ).

Existe una tendencia en la práctica clínica a confundir los síntomas de dispepsia con la presencia de gastritis crónica, al punto de intercambiar estos términos aunque no son sinónimos, haciendo el diagnóstico de gastritis crónica, sin tener en cuenta que este es un diagnóstico histopatológico, no clínico. Mientras el *H. pylori* se asocia con gastritis crónica, su asociación con síntomas dispépticos es menos clara. Otro aspecto que aumenta la confusión entre dispepsia y gastritis crónica, es el uso del término «enfermedad ácido péptica», que se usa en la práctica clínica como tercer sinónimo de las dos anteriores; esto puede sugerir de manera equivocada una etiología orgánica que explica los síntomas situación que es cierta en sólo 45% de los casos<sup>15</sup>.

La prevalencia de gastritis crónica y de infección por *H. pylori* es similar en pacientes con síntomas de dispepsia y en personas asintomáticas, igualmente hay resultados contradictorios en ensayos clínicos controlados sobre la efectividad de erradicar el *H. pylori* para reducir los síntomas dispépticos. Si se tienen en cuenta estas observaciones epidemiológicas y los resultados del presente estudio es necesario investigar la posible asociación entre los síntomas dispépticos, el estrés psicosocial y la infección por *H. pylori*<sup>16,17</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen la colaboración prestada por el Servicio de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, de

los Departamentos de Medicina Interna del Hospital Universitario del Valle y de la Fundación Clínica Valle del Lili, en Cali, Colombia, de sus directivas, de los profesores, profesionales y del personal auxiliar para la realización de este estudio.

## REFERENCIAS

- Schubert TT, Schubert AB, Ma CK. Symptoms, gastritis, and *Helicobacter pylori* in patients referred for endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 357-360.
- Kiurata JH, Nogawa AN. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Helicobacter pylori*, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 2-17.
- Dooley CP, Cohen H, Fitzlobons PL. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *N Engl J Med* 1989; 321: 1562-1566.
- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-1501.
- McCull K, Gillen D. The role of *Helicobacter pylori* in the pathophysiology of duodenal ulcer and gastric cancer. *Sem Gastroint Dis* 1997; 8: 142-155.
- Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1994; 35: 742-745.
- Biondi M, Zannino LG. Psychological stress, neuro-immunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man: A review. *Psychother Psychosom* 1997; 66: 3-26.
- Woiciechowsky C, Shoning B, Lanksch WR, et al. Mechanism of brain-mediated systemic anti-inflammatory syndrome causing immunodepression. *J Mol Med* 1999; 77: 769-780.
- Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically states. *Crit Care Med* 2000; 28: 4-11.
- Sullivan ST, Ledere JA, Horgan AF. Major injury leads to predominance of TH2 lymphocyte phenotype and diminished IL-12 production associated with reduced resistance to infection. *Ann Surg* 1995; 222: 482-490.
- Christoph H. International experiences with the hospital anxiety and depression scale a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res* 1997; 42: 17-41.
- Sommer F, Faller G, Konturek P, et al. Antrum and corpus mucosa-infiltrating CD4+ lymphocytes in *Helicobacter pylori* gastritis display a Th1 phenotype. *Infect Immun* 1998; 318: 5543-5546.
- Levenstein S. Stress and peptic ulcer. Life beyond *Helicobacter pylori*. *Br Med J* 1998; 318: 538-541.
- Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, et al. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en donantes de sangre de regiones colombianas con diferencias en la mortalidad por cáncer gástrico. *Colomb Med* 2000; 31: 122-130.
- Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, et al. Etiology dyspepsia: four hundred unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 519-523.
- Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen M, et al. *Helicobacter pylori* and different topographic types of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 778-784.
- Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-369.

