

Cáncer gástrico y *Helicobacter pylori*: evidencia epidemiológica y perspectivas para la prevención

Gastric cancer and "Helicobacter pylori": epidemiological evidence and perspectives for prevention

N. Muñoz*

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el resultado final de la interrelación entre factores del huésped y medioambientales, a través de una serie de cambios histopatológicos de inicio temprano en la vida con inflamación de la mucosa gástrica seguida por atrofia glandular, metaplasia intestinal y displasia¹.

Algunas observaciones epidemiológicas tales como las llamativas variaciones geográficas en la incidencia, descenso en las tendencias temporales, y evidentes cambios en los riesgos en poblaciones emigrantes, sugieren fuertemente un papel predominante de los factores medioambientales en la carcinogénesis gástrica. Ciertos factores dietéticos y la infección por *H. pylori* son los principales determinantes del riesgo de cáncer gástrico identificados hasta ahora². Sin embargo, el efecto de estos factores está posiblemente mediado por diversas características del huésped, incluyendo los factores genéticos, pobemente comprendidos y objeto de intensa investigación.

Existe evidencia sustancial de que el *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica y de úlcera péptica. La prueba final de su relación causal deriva de algunos experimentos realizados en humanos que demuestran que la ingestión de *H. pylori* causa gastritis aguda³ y de ensayos clínicos controlados que muestran que la erradicación de este microorganismo conduce de forma consistente a la curación de la gastritis y de la úlcera péptica⁴.

La evidencia epidemiológica que relaciona al *H. pylori* con el cáncer gástrico, aunque altamente sugestiva, es mucho más débil. Esta se basa fundamentalmente en estudios sero-epide-

* International Agency for Research on Cancer. 150, Cours Albert Thomas. F-69372 Lyon Cédex 08. Francia. Tfno. 33-4-72738402. Fax 33-4-72738575. E-mail: munoz@ iarc.fr

miológicos que tienen limitaciones metodológicas como ya se ha discutido en la literatura⁵. Sin embargo, en 1994 un grupo internacional de trabajo convocado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) consideró suficiente la evidencia disponible como para clasificar el *H. pylori* como carcinógeno para los humanos⁶. Desde entonces, han sido publicados estudios epidemiológicos adicionales que serán objeto de revisión junto a la evidencia previa.

Con relación a la significación global del cáncer gástrico, las estimaciones más recientes indican que, a pesar del progresivo descenso en las tasas de cáncer gástrico, éste es aún el segundo cáncer más frecuente en el mundo. Se estimó que en 1990⁷ se produjeron casi un millón de nuevos casos. Por este motivo, el impacto del cáncer gástrico en la salud pública es importante. Desde el punto de vista de su prevención, las perspectivas de una prevención secundaria a través de la detección precoz son aún poco importantes. Por tanto, la esperanza se sitúa en su prevención primaria a través de la modificación dietética o de la erradicación del *H. pylori*.

La situación actual del desarrollo de vacunas frente a *H. pylori* se revisará en la segunda parte de este trabajo.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA

Estudios ecológicos

Los doce estudios ecológicos que han valorado la correlación entre las tasas de incidencia o mortalidad de cáncer de estómago y la prevalencia de anticuerpos frente a *H. pylori* han producido resultados inconsistentes. En siete de ellos la correlación fue estadísticamente significativa⁸⁻¹⁴ y en cinco no¹⁵⁻¹⁹. Los resultados de estos estudios no son muy útiles para valorar la asociación entre *H. pylori* y el cáncer gástrico. Además de establecer asociaciones débiles y poco consistentes no se han establecido controles de posibles "confusores" salvo en uno de estos estudios. En éste, desarrollado en 46 áreas de la China rural, la correlación positiva descrita persistió tras el ajuste por hábitos dietéticos, pero no fue estadísticamente significativa cuando se ajustó por niveles séricos de micronutrientes²⁰. Por otra parte, una seria limitación de este estudio fue la comparación contemporánea de tasas de cáncer gástrico con tasas de prevalencia de *H. pylori*, cuando las tasas relevantes de esta infección son aquellas existentes en la población del estudio varias décadas antes del diagnóstico tumoral.

Estudios de caso-control retrospectivos

Se han publicado aproximadamente doce estudios de este tipo. La limitación principal de este tipo de estudios es la

medición de la prevalencia de anticuerpos en el momento del diagnóstico de cáncer, pudiendo no reflejar la exposición relevante al microorganismo muchos años antes del desarrollo del tumor.

En la mayoría de los estudios realizados en países desarrollados con tasas bajas o intermedias de cáncer gástrico, la prevalencia de *H. pylori* fue superior entre los casos que en los controles²¹⁻²⁶ (Tabla 1). Esta asociación fue más fuerte en pacientes jóvenes. En el estudio sueco la "odds ratio" (OR) aumentaba conforme el diagnóstico de cáncer se producía en edades más jóvenes; en pacientes con edades inferiores a los 60 años la OR fue 9,3 (95% CI 1,4-100,7) y de 1,2 (95% CI 0,4-3,0) en aquéllos con más de 70 años. En el estudio más reciente realizado en Finlandia²⁵ sólo se incluyeron aquellos pacientes con edades inferiores a los 45 años.

Tabla 1. Estudios caso-control de *Helicobacter pylori* (HP) en países con bajo riesgo de cáncer gástrico.

Referencia del estudio	Casos		Controles		OR (95% CI)
	N testados	% HP+	N testados	% HP+	
Estados Unidos ²¹					
Talley y col. 1991	37	65,0	252	38,0	2,8 (1,3-5,6)
Finlandia ²²					
Sipponen y col. 1992	54	70,4	83	51,8	2,2 (1,0-4,4)
Suecia ²³					
Hansson y col. 1993	112	80,4	103	61,2	2,6 (1,4-5,0)
Países Bajos ²⁴					
Kuipers y col. 1993	116	77,0	116	79,0	0,9 (0,5-1,7)
Finlandia ²⁵					
Kokkola y col. 1996	50	72,0	50	43,0	3,3 (1,4-7,5)
Alemania ²⁶					
Rudi y col. 1995	111	58,6	111	50,5	1,4 (0,7-2,5)

Debe mencionarse que sólo en uno de estos estudios se realizó ajuste frente a los posibles "confusores" mayores (situación socioeconómica y dieta), permaneciendo significativa la significación tras este ajuste²³. Por este motivo, no puede descartarse que las asociaciones débiles observadas en algunos estudios o la pérdida de asociación en otros^{24,26} pueda estar motivada por factores de confusión a sesgos en el proceso de selección.

Por otra parte, seis de los diez estudios de caso-control realizados en poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico no han mostrado asociaciones significativas (Tabla 2)^{27-30,35-36}. Algunas posibles explicaciones para esta ausencia de asociación podrían ser las siguientes:

Tabla 2. Estudios caso-control de *Helicobacter pylori* (HP) en países con alto riesgo de cáncer gástrico.

Referencia del estudio	Casos		Controles		OR (95% CI)
	N testados	% HP+	N testados	% HP+	
Japón ²⁷ Igarashi y col. 1992	67	73,0	111	61,3	1,6 (0,8-3,1)
Italia ²⁸ Miglio y col. 1992	64	53,0	64	54,0	1,0 (0,5-1,9)
Portugal ²⁹ Estevens y col. 1993	80	70,0	80	81,0	0,6 (0,3-1,1)
Taiwan ³⁰ Lin y col. 1993	148	62,2	276	72,8	0,6 (0,4-0,9)
Korea ³¹ Kang y Chung, 1992	28	89,0	30	67,0	4,2 (1,0-17,2)
Japón ³² Blaser y col. 1994	29	83,0	58	67,0	2,1 (1,5-4,3)
Japón ³³ Asaka y col. 1994	213	88,3	214	74,6	2,6 (1,5-4,3)
Japón ³⁴ Barreto-Zúñiga y col. 1997	55	82,0	75	60,0	3,0 (1,7-5,3)
Méjico ³⁵ López-Carrillo y col. 1997	109	87,2	177	82,5	1,4 (0,7-2,8)
Corea ³⁶ Kim y col. 1997	160	60,0	160	51,9	1,4 (0,9-2,2)

1. Clasificación errónea de la situación frente a *H. pylori* resultante de la utilización de ensayos serológicos inexactos. Podría ocurrir que cepas de *H. pylori* aisladas de poblaciones de bajo riesgo de cáncer (que fueron utilizadas como fuente antigénica para los kits comerciales de análisis serológicos) sean diferentes de las cepas de *H. pylori* prevalentes en las poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico. Un estudio desarrollado en Tailandia apoya esta posibilidad³⁷.

2. Se ha argumentado que los anticuerpos frente a *H. pylori* medidos en el momento del diagnóstico de cáncer gástrico subestiman la exposición previa a este microorganismo en los casos. En estos pacientes el medio intragástrico puede ser inadecuado para el crecimiento de *H. pylori* de forma secundaria a las extensas áreas de atrofia y metaplasia intestinal presentes en la mucosa no tumoral. Así, la baja carga bacteriana en estos pacientes podría conducir a una baja respuesta de anticuerpos. Sin embargo, no hay hallazgos claros en favor de esta hipótesis³⁸⁻⁴⁰.

3. Pudiera ser que en algunos de los estudios, la prevalencia de *H. pylori* haya sido medida con exactitud pero que la elevada prevalencia en la población general o en los grupos

control haga difícil la detección de diferencias en el riesgo entre casos y controles a no ser que se realicen estudios extremadamente grandes.

Estudios de caso-control anidados

La tabla 3 recoge los diez estudios de caso-control anidados hasta ahora publicados. Estos estudios ofrecen mejor información ya que los niveles de anticuerpos frente al *H. pylori* fueron medidos en sueros recogidos años antes del diagnóstico de cáncer. Siete de estos han sido publicados íntegros y tres en forma de resumen. En cinco de los estudios se observó un significativo incremento del riesgo de cáncer gástrico^{41-43,46,49} y un incremento, a niveles no significativos, en los otros cinco^{45,47-50}.

Tabla 3. Estudios caso-control de *Helicobacter pylori* (HP) anidado sin cohortes.

Referencia del estudio	Casos N testados	Controles % HP+ N testados	Años % HP+ invest.	OR (95% CI)
Reino Unido ⁴¹				
Forman y col. 1991	29	69,0	111	46,6 6 2,8 (1,0-8,0)
California, USA ⁴²				
Parsonnet y col. 1991	109	84,4	109	60,6 14,2 3,6 (1,8-7,3)
Hawai, USA ⁴³				
Nomura y col. 1991	109	94,5	109	76,1 13,5 6,0 (2,1-17,3)
Taiwan ⁴⁴				
Lin y col. 1993	29	69,0	220	59,0 3,1 1,6 (0,7-2,6)
Noruega ⁴⁵				
Hansen y col. 1994	201	ND	603	ND 12,4 1,8 (1, 2-2, 6)
China ⁴⁶				
Webb y col. 1996	87	54,0	261	56,0 2,4 1,2 (0, 5-1,5)
Finlandia ⁴⁷				
Aromaa y col. 1996	84	86,9	146	82,8 9,5 1,5 (0,7-3,2)
Japón ⁴⁸				
Watanabe y col. 1997	45	NA	255	NA 8,0 1,8 (0,6-5,7)
Suecia ⁴⁹				
Simán y col. 1997	46	78,0	184	50,0 5,7 3,9 (1,7-9,2)
Islandia ⁵⁰				
Tulinius y col. 1997	40	ND	240	ND 1-29 y NS

ND = No disponible; NS = Sin significado estadístico

En el estudio realizado en americanos de origen japonés residentes en Hawái, el aumento de riesgo se observó tanto para tumores intestinales como difusos y éste fue mayor conforme se incrementaban los títulos de anticuerpos y el intervalo entre la extracción del suero y el diagnóstico de cáncer⁴³. Basándose en la última observación, se ha pro-

puesto que la pérdida de asociación significativa descrita en los estudios de China y Taiwán^{30,46} podría ser debida a los cortos intervalos entre la extracción del suero y el diagnóstico de cáncer en estos estudios. Sin embargo, también se observó un incremento del riesgo a niveles no significativos en los estudios realizados en Finlandia, Japón e Islandia que tenían un intervalo de tiempo mayor entre la recogida del suero y el diagnóstico de cáncer. Otra posible explicación para la pérdida de asociación en estos estudios podría ser la clasificación errónea de la exposición a *H. pylori* resultante de la utilización de análisis serológicos inexactos. En sólo tres de los diez estudios se intentó un ajuste para confusores potenciales mayores (tales como dieta y estatus socioeconómico).

PERSPECTIVAS PREVENTIVAS

Estudios de intervención

Varios investigadores han descrito la desaparición de la gastritis no-atrófica tras el tratamiento antibiótico erradicador de *H. pylori*^{3,51,52}. Es, sin embargo controvertido, el efecto de la erradicación en lesiones pre-cancerosas avanzadas como la gastritis atrófica, metaplasia intestinal o la displasia⁵³⁻⁵⁷.

El efecto de la erradicación de *H. pylori* en los estadios iniciales del cáncer gástrico ha sido descrito en un ensayo clínico no aleatorizado que incluyó 132 pacientes infectados de Japón. Se realizó resección endoscópica de los carcinomas iniciales en todos los pacientes y se administró tratamiento frente al *H. pylori* a 65 pacientes (Grupo A) y no se administró a los 67 pacientes restantes (Grupo B). A todos los pacientes se les realizó un seguimiento de al menos dos años. En el grupo A se observó desaparición de la gastritis, disminución en la severidad de la metaplasia intestinal y la ausencia de nuevos carcinomas gástricos. Sin embargo, tras un seguimiento de tres años, en el grupo B se observó la aparición de 6 nuevos carcinomas gástricos (9%)⁵⁸.

Los estudios de intervención previamente descritos tienen varias limitaciones metodológicas: Todos, excepto uno⁵⁰, fueron ensayos clínicos no controlados ni aleatorizados que tenían pequeños tamaños muestrales y cortos períodos de seguimiento. Además, la clasificación incorrecta del diagnóstico histológico en relación a la variabilidad inter-observador y/o el error de muestreo no ha sido considerada.

Además, nuestros estudios en países en desarrollo, con alta prevalencia de infección por *H. pylori* y alta incidencia de carcinoma gástrico como Venezuela y Costa Rica, han mostrado que los tratamientos antibióticos que son efectivos en la

erradicación de *H. pylori* en países desarrollados, proporcionan una baja tasa de erradicación en países en desarrollo^{59,60}.

La prevención primaria mediante vacunas efectivas frente a *H. pylori* puede ser la estrategia de elección para el control del carcinoma gástrico a largo plazo en los países en desarrollo. Se encuentran en desarrollo vacunas profilácticas para prevenir la infección por *H. pylori* y vacunas terapéuticas para inducir la regresión de lesiones establecidas, que serán brevemente revisadas a continuación.

Vacunas frente a *H. pylori*

Varias proteínas bacterianas han sido ensayadas como candidatas para la vacunación: algunas de ellas están involucradas en la colonización bacteriana, como la ureasa, y otras en la inducción de enfermedad, como la citotoxina vacuolizadora (Vac A), un producto del gen de la Vac A, la catalasa y la proteína del choque térmico (Hsp A)^{61,62}.

La ureasa es un enzima bacteriano que disocia la urea en dióxido de carbono y amonio. Este tampona la acidez gástrica y protege a la bacteria. Tiene dos subunidades estructurales (UreA y UreB). Ha sido seleccionada como una proteína candidata para la vacunación ya que está altamente conservada, presentando reacción cruzada entre cepas de *H. pylori* y también con helicobacterias heterólogas como *H. felis* y *H. mustelae*⁶³.

La ureasa recombinante producida mediante ingeniería genética en *Escherichia coli*, una proteína candidata para vacunación, está siendo ensayada sola o en combinación con otros antígenos, por OroVax, Cambridge en USA, Pasteur Mérieux Connaught en Francia y en Australia por A. Lee y CSL Ltd⁶⁴.

El grupo de investigación de IRIS, Chiron-Biocine Institute for Immunobiological Research in Siena, Italia, está desarrollando una vacuna basada en Vac A y otros antígenos⁶².

Ambas vacunas, basadas en ureasa o en Vac A, han mostrado efectos profilácticos y terapéuticos en varios modelos animales.

En doce adultos asintomáticos infectados por *H. pylori* se ha desarrollado un ensayo clínico en fase I aleatorizado y doble ciego controlado con placebo para analizar la seguridad de una vacuna de ureasa recombinante. Seis sujetos recibieron cuatro dosis orales semanales de 60 mg de ureasa y seis recibieron placebo. No se observaron efectos adversos, ni cambios en densidad bacteriana en biopsias gástricas obtenidas un mes antes y después de la inmunización. Ninguno de los individuos vacunados desarrollaron respuesta inmune, como era esperable en ausencia de adyuvante⁶⁵.

Se realizó un segundo ensayo en el mismo grupo para valorar la seguridad de la misma vacuna de ureasa y un adyuvante (LT). Cuatro grupos de 4-5 adultos sanos infectados por *H. pylori* recibieron vacuna de ureasa sola o en combinación con adyuvante LT, vacuna placebo con adyuvante LT o vacuna placebo con adyuvante placebo. Se obtuvieron biopsias gástricas un mes antes y después de la inmunización. Los grupos tratados con ureasa no fueron significativamente diferentes de los grupos control con respecto a cambios en la densidad bacteriana desde la línea de partida a la post-inmunización.

BIBLIOGRAFÍA

1. CORREA P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process - first American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740.
2. MUÑOZ N, FRANCESCHI S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Pública de México* 1997; 39: 318-330.
3. MARSHALL BJ, ARMSTRONG, JA, McGECHIE DB, GLANCY RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Austr* 1985; 142: 436-439.
4. VALLE J, SEPPÄLÄ K, SIPPONEN P, KOSUNEN T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. A morphometric study. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1057-1065.
5. MUÑOZ N, PISANI P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994; 6: 1097-1103.
6. IARC. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 61, Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1994.
7. PISANI P, PARKIN DM, MUÑOZ N, FERLAY J. Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 387-400.
8. CORREA P, FOX J, FONTHAM E, RUIZ B, LIN Y, ZAVALA D et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. *Cancer* 1990; 66: 2569-2574.
9. FORMAN D, SITAS F, NEWELL DG, STACEY AR, BOREHAM J, PETO R et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990; 46: 608-611.
10. Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1994; 341: 1359-1362.
11. LIN JT, WANG LY, WANG JT, WANG TH, CHEN CJ. Ecological study of association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Taiwan. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 385-388.
12. FRASER AG, SCRAGG R, MELCALF D, McCULLOUGH S, YEATES NJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different ethnic groups in New Zealand children and adults. *Aust N Z J Med* 1996; 26: 646-651.
13. FOCK KM, KHOR CJL, GOH KT, TEOH YL, SEOW A, CHIA KS et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection and the incidence of gastric cancer in a multi-ethnic population. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 1): A50.
14. PEREZ-PEREZ GI, BHAT N, GAENSBAUER J, FRASER A, TAYLOR DN, KUIPERS EJ et al. Country-specific constancy by age in cagA+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. *Int J Cancer* 1997; 72: 453-456.
15. SIERRA R, MUÑOZ N, PEÑA AS, BIEMOND I, VAN DUILJN W, LAMERS CBHW, et al. Antibodies to *Helicobacter pylori* and pepsinogen levels in children from

CÁNCER GÁSTRICO Y *HELICOBACTER PYLORI*: EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA...

- Costa Rica: comparison of two areas with different risks for stomach cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 2: 449-454.
16. PALI D, DECARLI A, CIPRIANI F, SITAS F, FORMAN D, AMADORI D et al. *Helicobacter pylori* antibodies in areas of Italy at varying gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 37-40.
 17. FUKAO A, KOMATSU S, TSUBONO Y, HISAMICHI S, OHORI H, KIZAWA T et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis among Japanese blood donors: a cross-sectional study. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 307-312.
 18. TSUGANE S, KABUTO M, IMAI H, GEY F, TEI Y, HANAOKA T et al. *Helicobacter pylori*, dietary factors, and atrophic gastritis in five Japanese populations with different gastric cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 297-305.
 19. CHEN SY, LIU TY, CHEN MJ, LIN JT, SHEN JC, CHEN CJ. Seroprevalences of hepatitis B and C viruses and *Helicobacter pylori* in a small, isolated population at high risk of gastric and liver cancer. *Int J Cancer* 1997; 75: 776-779.
 20. KNELLER RW, GUO WD, HSING AW, CHEN JS, BLOT WJ, LI JY et al. Risk factors for stomach cancer in sixty-five Chinese countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992; 1: 113-118.
 21. TALLEY NJ, ZINSMEISTER AR, WEAVER A, DIMAGNO EP, CARPENTER HA, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MF. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1734-1739.
 22. SIPPONEN P, KOSUNEN TU, VALLE J, RIIHELÄ M, SEPPÄLÄ K. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45: 319-323.
 23. HANSSON LE, ENGSTRAND L, NYRÉN OL, EVANS DJ JR, LINDGREN A, BERGSTROM R et al. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-1103.
 24. KUIPERS EJ, GRACIA-CASANOVA M, PEÑA AS, PALS G, VAN KAMP G, KURZPOHLMANN E et al. *Helicobacter pylori* serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 433-437.
 25. KOKKOLA A, VALLE J, HAAPIAINEN R, SIPPONEN P, KIVIAKSO E, PUOLAKKAINEN P. *Helicobacter pylori* infection in young patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 643-647.
 26. RUDI J, MULLER M, VON HERBAY A, ZUNA I, RAEDSCH R, STREMMEL W, RATH U. Lack of association of *Helicobacter pylori* seroprevalence and gastric cancer in a population with low gastric cancer incidence. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 958-963.
 27. IGARASHI H, TAKAHASHI S, ISHIYAMA N, NAKAMURA K, MASUBUCHI N, SAITO S et al. Is *Helicobacter pylori* a causal agent in gastric carcinoma? *Irish J Med Sci* 1992; 161 (Suppl. 10); 69.
 28. MIGLIO F, MIGLIO M, MAZZEO V, HOLTON J, MULÈ P, MENEGATTI M et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) in patients with gastric carcinoma (GC). *Irish J Med Sci* 1992; 161 (suppl. 10): 70.
 29. ESTEVES J, VIDALGO P, TENDERO T, CHAGAS C, FERRA A, NOBRE LEITAO C et al. Anti-*Helicobacter pylori* antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in Portugal: report of a case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 377-380.
 30. LIN JT, WANG JT, LEE TK, CHEN CJ. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1067-1072.
 31. KANG HC, CHUNG IS. *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma in Korea: prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in resected specimen of gastric cancer. *J Cath Med Coll* 1992; 45: 849-862.

32. BLASER MJ, KOBAYASHI K, CLOVER TL, CAO P, FEURER D, PÉREZ-PÉREZ GI. *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1994; 55: 799-802.
33. ASAOKA M, KIMURA T, KATO M, KUDO M, MIKI K, OGOSHI K, et al. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer* 1994; 73: 2691-2694.
34. BARRETO-ZÚÑIGA R, MARUYAME M, KATO Y, AIZU K, OHTA H, TAKEKOSHI T, BERNAL SF. Significance of *Helicobacter pylori* infections as a risk factor in gastric cancer: serological and histological studies. *J Gastroenterol* 1997; 32: 289-294.
35. LÓPEZ-CARRILLO L, FERNÁNDEZ-ORTEGA C, ROBLES-DÍAZ G, RASCÓN-PACHECO RA, RAMÍREZ-IGLESIAS T. [*Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. A challenge for prevention and population control (in Spanish)]. *Rev Gastroenterol Mex* 1997; 62: 22-28.
36. KIM HY, CHO BD, CHANG WK, KIM DJ, KIM YB, PARK CK, SHIN HS, YOO JY. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer among the Korean population. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:100-103.
37. BODHIDATTA L, HOGE CW, CHURMRATANAKUL S, NIROUN W, SAMPATHANAKUL P, TUNGTAEM C et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country: comparison of two ELISAs and a seroprevalence study. *J Infect Dis* 1994; 168: 1549-1553.
38. LISTON R, PITI MA, BANERJEE AK. IgG Elisa antibodies and detection of *Helicobacter pylori* in elderly patients. *Lancet* 1996; 347: 269.
39. TESTONI PA, COLOMBO E, COTTANI L, LONGHI M, BAGNOLO F, LELLA F, BUZZA M, SCESI R. *Helicobacter pylori* serology in chronic gastritis with antral atrophy and negative histology for Helicobacter-like organisms. *J Clin Gastroenterol* 1996; 22: 182-185.
40. MUÑOZ N, KATO I, PERAZA S, LÓPEZ G, CARRILLO E, RAMÍREZ H et al. Prevalence of precancerous lesions of the stomach in Venezuela. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 41-46.
41. FORMAN D, NEWELL DG, FULLERTON F, YARNELL JWG, STACEY AR, WALD N et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-1305.
42. PARSONNET J, FRIEDMAN GD, VANDERSTEEN DP, CHANG Y, VOGELMAN JH, ORENTREICH N et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
43. NOMURA A, STEMMERMAN GN, CHYOU PH, KATO I, PÉREZ-PÉREZ I, BLASER MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *New Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136.
44. LIN J-T, WANG J-T, WU MS, LEE TK, CHEN C-J. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 1067-1072.
45. HANSEN S, VOLSET SE, MELBY K, VELLUM E. Strong association of previous *Helicobacter pylori* infection to distal gastric adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1358.
46. WEBB PM, YU MC, FORMAN D, HENDERSON BE, NEWELL DG, YUAN JM et al. An apparent lack of association between *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in China. *Int J Cancer* 1996; 67: 603-607.
47. AROMAA A, KOSUNEN TU, KNEKT P, MAATELA J, TEPO L, HEINONEN OP et al. Circulating anti-*Helicobacter pylori* immunoglobulin A antibodies and low serum pepsinogen 1 level are associated with increased risk of gastric cancer. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 142-149.

CÁNCER GÁSTRICO Y *HELICOBACTER PYLORI*: EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA...

48. WATANABE Y, KURATA JH, MIZUNO S, MUKAI M, INOKUCHI H, MIKI K et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 1383-1387.
49. SIMÁN JH, FORSGREN A, FLOREN CH. Association between *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma in the city of Malmö, Sweden. A prospective Study. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 1): A45.
50. TULINIUS H, OGMUNDOTTIR H, KRISTINSSON KG, TRYGGVADOTTIR L, JONASSON I, SIGFUSSON N. A retrospective case-control study of *H. pylori* infection and subsequent gastric cancer in Iceland. Abstract presented at the IACR Annual Meeting, 3-5 November 1997. Abidjan, Ivory Coast, 1997.
51. RAUWS EAJ, LANGENBERG W, HOUTHOFF HJ, ZANEN HC, TYTGAT GNJ. Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988; 94: 33-40.
52. GENTA RM, LEW GM, GRAHAM DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Mod Pathol* 1993; 6: 281-289.
53. GRAHAM DY, WALSH JH, SCHUBERT TT, LANZA FL, PEURA DA, PETERSON W et al. Short term treatment with ranitidine bismuth citrate (RBC) improves *H. pylori* gastritis in the antrum and corpus. *Gut* 1996; 39 (Suppl. 2): A24.
54. FOSSATI D, ALVISI C, FREGO R, PEREGO M, LUINETTI O, FIOCCA R. No change in intestinal metaplasia after *H. pylori* eradication. *Gut* 1996; 39 (Suppl. 2): A104.
55. VAN DER HULST RWM, RAUWS EAJ, KÖYCÜ B, TANNEMAAT MR, TYSSEN JGP, TYTGAT GNJ et al. The influence of cure of *H. pylori* infection on the long term sequelae of gastritis: A prospective long term follow up study. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 1): A54.
56. PASZTOROVA I, CHINYAMA C, FILIPE MI, SMITH P, SANDERSON JD. Regression of gastric intestinal metaplasia after eradication of *Helicobacter pylori*: A prospective study. *Gut* 1997; 41 (Suppl. 1): A55.
57. GRIFFITHS AE, THURSZ MR, WALKER MM. Do intestinal metaplasia and gastric atrophy reverse after *H. pylori* eradication? *Gut* 1997; 41 (Suppl. 1): A48.
58. UEMURA N, MUKAI T, OKAMOTO S, YAMAGUCHI S, MASHIBA H, TANIYAMA K et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-642.
59. BUIATTI E, MUÑOZ N, VIVAS J, CANO E, PERAZA S, CARILLO E et al. Difficulty in eradicating *Helicobacter pylori* in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. *Cancer Causes Control* 1994; 5: 249-254.
60. SIERRA R, SALAS P, MORA-ZÚÑIGA F, SANABRIA M, CHINNOCK A, PEÑA S et al. Erradicación de *Helicobacter pylori* en una población de alto riesgo de cáncer gástrico. *Acta Médica Costarricense* 1998; 40: 30-35.
61. MONATH TP, LEE CK, ERMAK TH et al. Vaccines against *Helicobacter pylori*, peptic ulcer disease, and gastric cancer. *Infections in Medicine* (in press).
62. TELFORD JL, GHARIA P. Prospects for the development of a vaccine against *Helicobacter pylori*. *Curr Opinon Gastroenterol* 1996; 52: 799-804.
63. CZINN SJ, CAI A, NEDRUD JG. Protection of germ-free mice from infection by *Helicobacter felis* after active oral or passive IgA immunization. *Vaccine* 1993; 11: 637-642.
64. LEE A. Vaccination against *Helicobacter pylori*. *J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl. IX): 69-74.
65. KREISS C, BUCLIN T, COSMA M, COURTHÉSY-THEULAZ I, MICHETTI P. Safety of oral immunization with recombinant urease in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1996; 347: 1630-1631.