
Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico ***Infection by Helicobacter pylori and gastric cancer***

A. Echarri, F. Borda

RESUMEN

Aunque en términos globales, la incidencia del cáncer gástrico ha disminuido claramente en los últimos 60 años, existen países como China o Japón donde aún sigue siendo la neoplasia más frecuente, representando actualmente la segunda causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo.

Por otra parte, el nexo de unión entre carcinoma gástrico e infección por *H pylori* cada vez adquiere más relevancia reforzando el papel de esta infección como posible factor de oncogénesis, siendo recientemente clasificado por la OMS como carcinógeno de tipo I.

En este trabajo se revisan los distintos aspectos etiológicos del cáncer gástrico valorando factores medioambientales, dietéticos, situaciones de riesgo precanceroso conocido, factores genéticos y, sobre todo, la posible influencia de la infección por *H pylori* en el cáncer gástrico teniendo en cuenta factores epidemiológicos que avalan esta relación y revisando los posibles mecanismos de carcinogénesis de germen en la patogenia de esta neoplasia.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*. Cáncer gástrico. Alteraciones precancerosas gástricas. Carcinogénesis.

ABSTRACT

Although in global terms the incidence of gastric cancer has clearly decreased in the last 60 years, there are countries such as China or Japan where it continues to be the most frequent neoplasia; at present it represents the second cause of cancer-related mortality in the world.

On the other hand, the nexus of union between gastric carcinoma and infection by *H pylori* is acquiring increasing relevance and reinforcing the role of this infection as a possible factor of oncogenesis; it has recently been classified by the WHO as a type I carcinogen.

In this paper we review the different etiological aspects of gastric cancer, evaluating environmental and dietetic factors, known precancerous risk situations, genetic factors and, above all, the possible influence of infection by *H pylori* in gastric cancer; account is taken of epidemiological factors that support this relationship and a review is made of the possible mechanisms of germ carcinogenesis in the pathogeny of this neoplasia.

Key words: *Helicobacter pylori*. Gastric cancer. Gastric precancerous lesions. Carcinogenesis.

ANALES Sis San Navarra 1998, 21 (Supl. 2): 45-53.

Servicio Digestivo. Hospital de Navarra. Pamplona.

Correspondencia:
Ana Echarri
C/ San Amaro 39 5º A
15004 La Coruña
Tfno. 981 211959

INTRODUCCIÓN

En los últimos 60 años se ha venido apreciando una clara disminución en la incidencia del cáncer gástrico (CG). Si en 1930 la incidencia en EEUU era de 30 casos por 100.000 habitantes, en nuestros días se encuentra en torno a 5-10 casos por 100.000. Este decremento que se ha producido de manera paulatina y global presenta gran variabilidad geográfica, así países como Chile, Colombia o Irlanda mantienen una prevalencia alta, llegando a ser la neoplasia más frecuente para ambos sexos en regiones como China o Japón, y aún teniendo en cuenta esta reducción en el número de casos, sigue representando la 2ª causa de mortalidad relacionada con cáncer en el mundo^{1,6}.

Por otra parte, el nexo de unión entre CG e infección por *H pylori* cada vez adquiere más relevancia, reforzando el papel de esta infección como factor de oncogénesis gástrica, llegándose a plantear la erradicación indiscriminada o la vacunación de la población en zonas de alto riesgo de CG^{5,9}.

Como hemos señalado, en términos globales la incidencia del CG está disminuyendo aún en regiones geográficas de alta prevalencia, si bien debemos matizar que es debida básicamente a la reducción del CG más frecuente, el adenocarcinoma gástrico tipo intestinal de localización distal (clasif. Lauren y Ming), no siendo tan notable para el tipo difuso e incluso observándose, como luego ampliaremos, un aumento llamativo en localizaciones más proximales. Si bien la identificación de todos los CG como difuso o intestinal no siempre es posible, en principio parecen representar desórdenes con distintos factores epidemio-etiológicos que ayudarían a explicar estas diferencias de incidencia^{3,10}.

A partir de 1976, se está observando un progresivo incremento en la incidencia del adenocarcinoma gástrico proximal y de la unión gastroesofágica con un ritmo de crecimiento que supera a neoplasias tan frecuentes en nuestros días como el melanoma o el cáncer de pulmón. Se especula con el papel que *H pylori* pueda jugar en la aparición del cáncer proximal. Para algunos autores representaría un cofactor neoplá-

sico favoreciendo el desarrollo tumoral a medida que asciende hacia regiones subcardiales o fúndicas, bien como resultado de ineficaces terapias erradicadoras o acompañando a la extensión del proceso atrofia/metaplasia debido a su incapacidad para anidar en áreas de ectopia gástrica. Sin embargo, para otros autores, *H pylori* representaría un paradójico factor protector para el desarrollo de cáncer de la unión, basándose sobre todo en las experiencias de pacientes con reflujo gastroesofágico¹⁰⁻¹³.

En estos pacientes si se erradica *H pylori*, se observa una mayor dificultad de control sintomático con su medicación habitual, favoreciéndose por lo tanto, el desarrollo de complicaciones, entre ellas la aparición de esófago de Barrett, que contribuiría al incremento del número de cánceres de esófago distal o cardial.

Hasta que las investigaciones en este campo no estén más avanzadas, es recomendable utilizar los tratamientos erradicadores de manera sensata con claras indicaciones, para no contribuir inconscientemente al desarrollo del cáncer de esta localización.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS DEL CÁNCER GÁSTRICO

Tal y como nos indican los datos epidemiológicos, la incidencia del CG varía según el área geográfica estudiada en relación con exposición a factores medioambientales durante la infancia.

Estudios realizados en inmigrantes demuestran que tras la migración a zonas de distinta prevalencia de CG, el emigrante en un principio, sigue presentando el riesgo de cáncer de su población natal, mientras que en la segunda o tercera generación asumirá el riesgo de la población de acogida, es decir que la exposición a uno o más factores ambientales de manera temprana contribuirá al desarrollo del cáncer. Hay que señalar que nos referimos al CG tipo intestinal, ya que esta forma es la que se ve influenciada por variaciones locotemporales en un ambiente relacionado con condiciones de malignidad^{1,2}.

Dentro de los factores medioambientales hay que mencionar los distintos patrones dietéticos. Se ha señalado que la ingesta a largo plazo de elevadas concentraciones de nitratos en alimentos secos, ahumados y salados puede estar relacionada con un mayor riesgo de CG. Por acción de las bacterias, los nitratos se convierten en nitritos (nitrosaminas/ nitrosamidas) de conocida capacidad mutagénica y carcinogénica. Por otra parte, el consumo elevado de sal favorece la replicación celular y aumenta la efectividad de carcinógenos conocidos como la N-metil-N-nitrosoguanidina.

Las actuales técnicas de refrigeración y preservación de alimentos han podido contribuir a la disminución de la incidencia de CG al desterrar las antiguas técnicas de salazón y ahumado. Asimismo es aconsejable potenciar la ingesta de una dieta rica en frutas y verduras, que por su contenido en antioxidantes (vit. E y vit. C), actuaría como protectora^{14,18}.

Se ha observado una mayor frecuencia de CG asociado a patologías como pangastritis atrófica, anemia perniciosa o tras determinados tipos de cirugía gástrica que cursan con hipo o aclorhidria mantenida. Esta situación favorece el sobrecrecimiento de bacterias, el consiguiente desdoblamiento de los compuestos nitrogenados de la dieta con aumento de los carcinogénicos nitritos y nitrosaminas y la disminución en la concentración luminal del antioxidante ácido ascórbico^{14,20}.

Aunque se ha observado una cierta agrupación familiar del CG no se han logrado definir factores genéticos concretos, y esta asociación pudiera en parte interpretarse de acuerdo con factores medioambientales. Se ha señalado que el CG especialmente el tipo difuso, es más frecuente en portadores del grupo sanguíneo A. Se han comunicado casos en gemelos univitelinos, aunque no se ha detectado por el momento, ninguna asociación específica del CG con el antígeno HLA.

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y CÁNCER GÁSTRICO. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

La prevalencia de la infección por *H pylori* y la incidencia de CG están en rela-

ción con los aspectos socioeconómicos de la población, siendo más frecuentes en poblaciones de bajo nivel socioeconómico. Se han publicado distintos estudios serológicos que confirman esta relación y demuestran una alta prevalencia de anticuerpos frente a *H pylori* en zonas de elevada incidencia de CG².

Muchos de los estudios epidemiológicos se han basado en la investigación de los efectos de la migración sobre el CG, al analizar migración entre zonas de distinta prevalencia de CG, poniendo de manifiesto que el riesgo de CG estaba ligado a la influencia de factores ambientales (infección por *H pylori* entre otros) en las primeras décadas de la vida. Estudios serológicos retrospectivos en los que se ha comparado la prevalencia de anticuerpos anti-*H pylori* entre sujetos con CG y un grupo control han demostrado una significativa asociación con un mayor riesgo de desarrollar CG en sujetos infectados (OR=1,6-4,7). Asimismo, distintos estudios serológicos prospectivos, analizando muestras de bancos de suero, han mostrado prevalencias más altas de infección por *H pylori* en pacientes con CG que en casos control, determinándose un riesgo 3-6 veces superior para el desarrollo de CG en los individuos infectados^{9,21,22}.

PATOGENIA

La colonización de la mucosa gástrica por *H pylori* condiciona distintas lesiones inflamatorias. En un estadio inicial favorece el desarrollo de una gastritis superficial que puede evolucionar, a través de un prolongado proceso multifactorial hacia una atrofia gástrica con zonas de metaplasia entérica, condición con un riesgo asociado de aparición de CG, especialmente tipo intestinal, habiéndose calculado un riesgo relativo de 9,1 si se compara con sujetos sanos no infectados. Asimismo, se ha descrito que la situación inicial de gastritis superficial, supondría en sí misma, un mayor riesgo para el desarrollo de carcinoma, si bien en menor medida que la gastritis atrófica, calculándose un RR de 2,5^{23,28}.

La infección por *H pylori* no sólo se ha relacionado con un riesgo aumentado para el desarrollo de CG tipo intestinal. El ade-

nocarcinoma gástrico difuso también está relacionado con la presencia del germen. Se ha sugerido que la gastritis superficial se relacionaría especialmente con el CG de tipo difuso, mientras que el tipo intestinal lo haría con la gastritis crónica atrófica, con una mayor presencia de metaplasia intestinal.

Ambos tipos de gastritis representan estadios consecutivos de una misma infección, por lo tanto la aparición de uno u otro tipo de CG se relacionaría con facto-

res ambientales que actuarían en una u otra fase del proceso. El CG de tipo difuso es más frecuente en pacientes jóvenes, donde es más fácil descubrir la gastritis en su primer estadio, mientras que el tipo intestinal es más frecuente en pacientes de más edad, en los que es mayor la prevalencia de gastritis atrófica, es decir que la diferenciación del CG hacia uno u otro tipo histológico dependería del estadio evolutivo de la gastritis, de inflamación superficial a atrofia²⁶⁻²⁹ (Fig. 1).

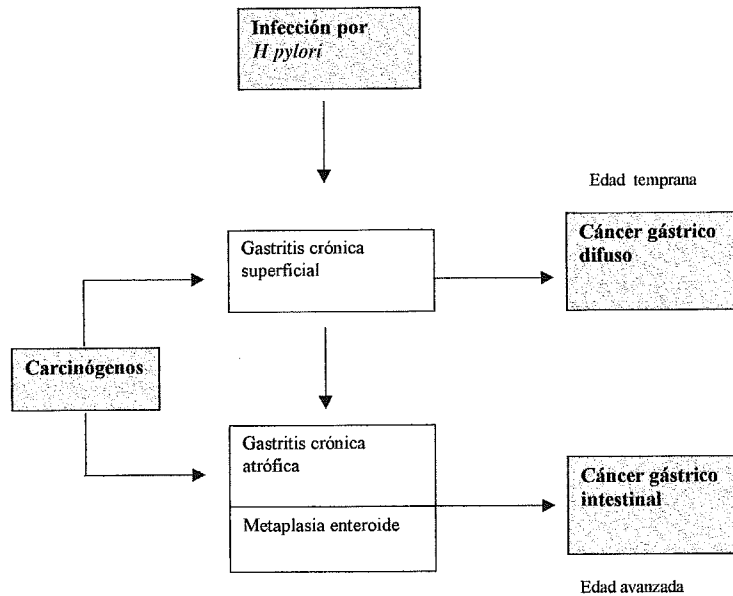


Figura 1. Relación entre infección por *H. pylori*, tipos de gastritis y morfología del cáncer gástrico.

Múltiples estudios han demostrado que el CG, especialmente el tipo intestinal o endémico, es el producto final de un proceso prolongado multifactorial que se desarrolla en diversas etapas y en el que el evento principal parece estar constituido por la atrofia gástrica.

La gastritis crónica superficial puede progresar en el tiempo hacia una gastritis atrófica con metaplasia intestinal. No todas las áreas de metaplasia representan un riesgo de CG similar. Las lesiones con metaplasia intestinal tipo IIB (o III), es decir, metaplasia enteroide incompleta con predominio de sulfomucinas son las

de mayor riesgo de evolución hacia CG, considerándose incluso por ciertos autores, similares a las lesiones displásicas. La gastritis crónica atrófica con metaplasia podría evolucionar a través de la displasia hacia adenocarcinoma, estimándose un riesgo de cáncer gástrico de 3 a 6 veces superior en pacientes con atrofia gástrica, comparados con estómagos sin lesiones atróficas²⁵⁻²⁹.

Teniendo en cuenta que la infección por *H. pylori* es la principal causa de gastritis crónica (prácticamente en el 100% de los casos si se excluyen los casos relacionados con procesos autoinmunes) y que la evolu-

ción histológica de la gastritis lleva a la atrofia y la metaplasia intestinal en un alto porcentaje de casos, podría considerarse a *H pylori* como uno de los principales factores en el desarrollo del cáncer gástrico. No obstante, la progresión hacia la atrofia depen-

de, no tanto de la presencia de la bacteria, como de otros factores concomitantes, ambientales, y quizás genéticos, considerándose un proceso multifactorial influenciado por factores medioambientales (entre ellos *H pylori*) y genéticos^{6,27-30} (Fig. 2).

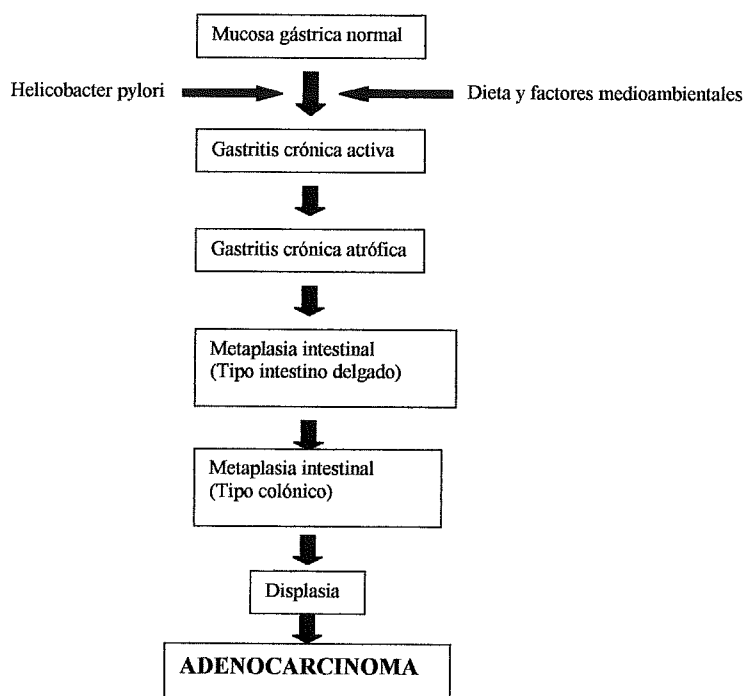


Figura 2. El desarrollo del adenocarcinoma gástrico es un proceso secuencial. *H pylori* se relaciona con la aparición de una gastritis crónica, que puede evolucionar hacia la atrofia y la metaplasia, procesos clásicamente relacionados con el cáncer gástrico.

MECANISMOS CARCINÓGENICOS

Recientemente la OMS clasificó *H pylori* como carcinógeno tipo I entre los que se incluyen aquellos factores con capacidad carcinogénica probada. No se ha podido demostrar que *H pylori* produzca agentes carcinógenos lesivos directamente sobre la mucosa gástrica, más bien estarían implicados diversos mecanismos indirectos que actuarían sobre la mucosa gástrica durante el largo periodo de exposición de la misma a la infección.

La infección por *H pylori* produce un daño en el epitelio mucosecretor gástrico seguido de la permeación de células infla-

matorias, especialmente linfocitos, polimorfonucleares y macrófagos. Las células epiteliales, tras la adhesión bacteriana, liberarán interleukina-8 que junto con factores citotóxicos del propio germen, van a favorecer la activación de estos PMN y la consiguiente liberación de proteasas y metabolitos reactivos de oxígeno. Esta situación provoca un estallido oxidativo que podría dañar el ADN e inducir mutaciones en las células germinales mucosas, que de no repararse (alteraciones de proteínas reguladoras del ciclo celular y/o de la apoptosis o modificaciones de distintos oncogenes, p53) culminaría con la aparición del CG.

En este sentido, se ha observado que la actividad inflamatoria puede alterar el ADN de genes supresores de oncogenes inactivándolos y favoreciendo por lo tanto el desarrollo neoplásico^{26,31-33}.

Otro de los posibles mecanismos de carcinogénesis observado en sujetos infectados por *H pylori* es el aumento del grado de proliferación celular condicionado por un incremento en la producción de factor de crecimiento epidérmico con relación a factores liberados por el germen y a la situación de hipergastrinemia secundaria, que remite tras la erradicación bacteriana. El aumento en la velocidad de replicación celular podría aumentar la posibilidad de mutaciones "espontáneas", algunas de las cuales podrían incorporarse de forma permanente al ciclo celular^{34,36}.

Se ha sugerido que el consumo de vitamina C tiene un efecto protector frente al CG, probablemente contribuyendo a la neutralización de nitritos. El consumo de frutas y verduras frescas, ricas en agentes antioxidantes, podría contribuir a la prevención de dicho daño, al reducir la concentración de N-nitrosaminas y radicales libres. La concentración de vit. C es mayor

en el jugo gástrico que en el plasma debido a un mecanismo favorecedor de transporte activo, que parece afectarse en pacientes infectados por *H pylori*, produciéndose una disminución de la concentración de ácido ascórbico en la luz gástrica que se restaura tras un tratamiento de erradicación^{37,38}.

El amoníaco, abundantemente liberado por la acción ureasa producida por *H pylori*, es otra sustancia que se ha implicado en la acción estimuladora de la replicación celular, produciendo asimismo un efecto mutagénico³⁹.

Estudios recientes han demostrado que *H pylori* induce autoanticuerpos contra la mucosa gástrica que pueden desempeñar un papel crucial en la patogénesis de la atrofia gástrica. Este fenómeno de autoinmunidad puede desempeñar un papel importante en la carcinogénesis gástrica asociada a la infección por *H pylori*. En cualquier caso, la totalidad de los mecanismos carcinogénicos estaría estrechamente interrelacionada y, posiblemente, su efectividad sería interdependiente^{40,41} (Fig.3).

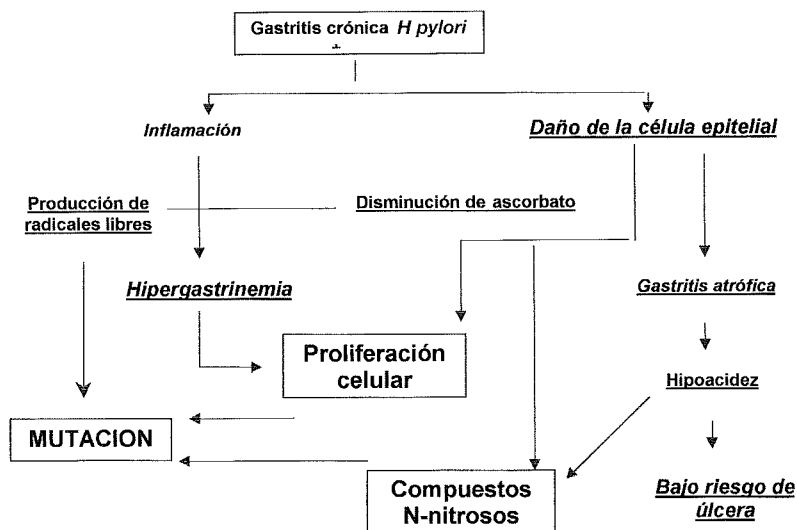
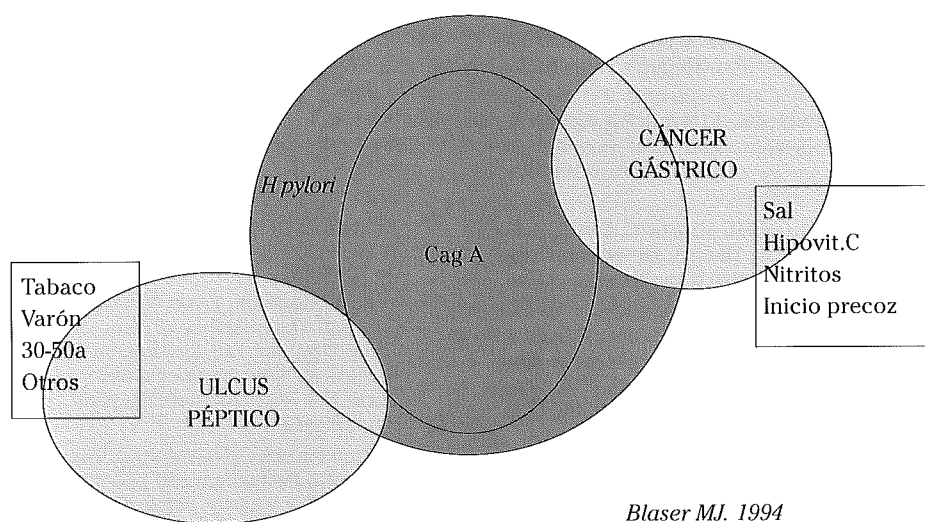


Figura 3. Probables mecanismos de carcinogénesis en relación con la infección por *H pylori*. Interrelación e interdependencia.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que no todas las cepas de *H pylori* son igualmente patógenas, habiéndose descrito incluso ciertos "marcadores de agresividad" (citotoxinas Cag A, Vac A pe) que condicionan complicaciones clínicas más severas. Es por lo tanto, la conjunción de factores ambientales con las cualidades

geno y fenotípicas de cada cepa en cuestión, la condición necesaria para el desarrollo de patología: enfermedad ulcerosa péptica o CG, teniendo en cuenta que la aparición del adenocarcinoma gástrico representa tan sólo una mínima parte del espectro de lesiones relacionadas con la infección⁴²⁻⁴⁴ (Fig. 4).



Blaser MJ. 1994

Figura 4. Relaciones patogénicas en la infección por *H pylori*.

En resumen y aunque quedan aún muchas cuestiones por aclarar, se considera hoy en día que el desarrollo del adenocarcinoma gástrico es un proceso multifactorial, que en determinados casos se ve favorecido por la infección por *H pylori*, junto con otros factores ambientales y genéticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. FUCHS C, MAYER R. Gastric carcinoma. N Engl J Med 1995; 333: 32-41.
2. NEUGUT A, HAYEK M, HOWE G. Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncology 1996; 23: 281-291.
3. THOMPSON G, VAN HEERDEN J, SARR M. Adenocarcinoma of the stomach: are we making progress?. Lancet 1993; 342: 713-718.
4. FERNÁNDEZ M, DOCOBO F, FERNÁNDEZ DOVALE M, MEDINA R, PÉREZ I. Epidemiología del cáncer gástrico. Rev And Pat Digest 1996; 19: 3-4.
5. PARSONNET J, FRIEDMAN G, VANDERSTEEN D, CHANG Y, VOGELMAN J, ORENTREICH N et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 1991; 325: 1127-1131.
6. DONALD A, ANTONIOLI M. Precursors of gastric carcinoma. Hum Pathol 1994; 25: 994-1005.
7. LYNCH D, AXON A. *Helicobacter pylori*, gastric cancer and gastric epithelial kinetics: a review. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995; 7(1 Suppl): 17S-23S.
8. PARSONNET J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22: 89-104.
9. The Eurogast Study Group: An international association between *Helicobacter pylori*

- infection and gastric cancer. *Lancet* 1993; 341: 1359-1362.
10. MARTÍN DE ARGILA C, BOIXEDA D, REDONDO C, ALVAREZ I, GISBERT JP, GARCÍA PLAZA A. Relation between histologic subtypes and location of gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 303-307.
 11. BLOT WJ, DEVESA SS, KNELLER RW, FRAUMENI JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991; 265: 1287-1289.
 12. HANSSON LE, SPAREN P, NYREN O. Increasing incidence of carcinoma of the gastric cardia in Sweden from 1970 to 1985. *Br J Surg* 1993; 80: 334-377.
 13. HANSSON LE, ENGSTRAND L, NYREN O, LINDGREN A. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in subtypes of gastric cancer. *Gastroenterology* 1995; 109: 885-888.
 14. GONZÁLEZ CA, SANZ JM, MARCOS G, PITA S, BRULLET E, SAIGI E et al. Dietary factors and stomach cancer in Spain: a multi-center case-control study. *Int J Cancer* 1991; 49: 513-519.
 15. NOMURA A, GROVE J, STEMMERMANN G, SEVERSON R. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res* 1990; 50: 627-631.
 16. RISCH H, JAIN N, CHOI NW, FODOR JG, PFEIFFER CJ, HOWE GR et al. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 947-959.
 17. YOU WC, BLOT WJ, CHANG YS, ERSHOW AG, YANG ZT, AN Q et al. Diet and high risk of stomach cancer in Shandong, China. *Cancer Res* 1988; 48: 3518-3523.
 18. CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, TANNENBAUM S, ARCHER M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-60.
 19. MIRVISH SS. The etiology of gastric cancer: intragastric nitrosamide formation and other theories. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 629-647.
 20. FORMAN D. Gastric cancer, diet and nitrate exposure. *Br Med J* 1987; 294: 528-529.
 21. FORMAN D, NEWELL DG, FULLERTON F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence of a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302: 1302-1305.
 22. NOMURA A, STEMMERMAN G, CHYOU MJ, KATO I, PEREZ-PEREZ G, BLASER M. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136.
 23. CORREA P. The gastric precancerous process. *Cancer Sur* 1983; 2: 437-450.
 24. 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.
 25. GENTA R. *Helicobacter pylori* as a promoter of intestinal metaplasia and gastric cancer: an alluring hypothesis in search of evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(1 Suppl):25S-30S.
 26. CORREA P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19(1 Suppl): 37S-43S.
 27. HATTORI T, SUGIHARA H. The pathological sequence in the development of gastric cancer:I. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(214 Suppl): 34S-35S.
 28. WATANABE H. The pathological sequence in the development of gastric cancer:II. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(214 Suppl): 36S-39S.
 29. SAKAKI N, MOMMA K, EGAWA N, YAMADA Y, KAN T, ISHIWATA J. The influence of *Helicobacter pylori* infection on the progression of gastric mucosal atrophy and occurrence of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7(1 Suppl):59S-62S.
 30. FENOGLIO-PREISER C, NOFFSINGER A, BELLI J, STEMMERMANN G. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 292-306.
 31. DRAKE IM, WARLAND D, CHARSWELL N et al. Reactive oxygen species (ROS) activity and damage in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. Effect of eradication therapy. *Gut* 1995; 37(1 Suppl): A155.
 32. NGUYEN T, BRUNSON D, CRESPI J et al. DNA damage and mutations in human cell exposed to nitric oxide in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3030-3039.
 33. SHIAO Y, RUGGE M, CORREA P et al. P53 alterations in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* 1994; 144: 54-57.
 34. CAHILL R, SANT S, BEATTIE S, HAMILTON H, O'MORAIN C. *Helicobacter pylori* and increased epithelial cell proliferation: a risk factor for cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1994; 6: 1123-1128.
 35. LYNCH D, MAPSTONE N, CLARKE A, SOBALA G, JACKSON P, MORRISON L et al. Cell proliferation in *Helicobacter pylori* associated gastritis and the effect of eradication therapy. *Gut* 1995; 36: 346-350.
 36. PRESTON-MARTIN S, PIKE M, ROSS R, JONES P, HENDERSON B. Increased cell division as a cause of

INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* Y CÁNCER GÁSTRICO

- human cancer. *Cancer Res* 1990; 50: 7415-7421.
37. RUIZ B, ROOD J, FONTHMAN E. Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti *Helicobacter pylori* treatment. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 533-539.
38. ROOD J, RUIZ B, FONTHMAN E. *Helicobacter pylori* gastritis and vitamin C concentration in gastric juice. *Nutr Cancer* 1994; 22: 65-72.
39. TSUJII M, KAWANO S, TSUJI S, NAGANO K, ITO T, HAYASHI N et al. Ammonia, a possible promoter in *Helicobacter pylori* related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett* 1992; 65: 15-18.
40. APPELMELK BJ, NEGRINI R, MORAN A, KUIPERS EJ. Molecular mimicry between *Helicobacter pylori* and the host. *Trends Microbiol* 1997; 8: 70-73.
41. NEGRINI R, LISATO L, ZANELLA I et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology* 1991; 101: 437-445.
42. PARSONNET J, FRIEDMAN G, ORENTREICH N, VOGELMAN H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 1997; 40: 297-301.
43. FOX J, CORREA P, TAYLOR N, THOMPSON N, FONTHAM E, JANNEY F et al. High prevalence and persistence of cytotoxin-positive *Helicobacter pylori* strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1554-1560.
44. BEALES I, CRABTREE J, SCUNES D, COVACCI A, CALAM J. Antibodies to CagA protein are associated with gastric atrophy in *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8 :645-649.