

Infeción por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en México. Un reto para la prevención y el control poblacional

Dra. Lizbeth López Carrillo,* Lic. en Nut. Cielo Fernández Ortega,* Dr. Guillermo Robles Díaz,** M en C. Ramón Alberto Rascón Pacheco,* QFB. Ma. Teresa Ramírez Iglesias,**

*Instituto Nacional de Salud Pública. **Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ).

Instituto Nacional de Salud Pública. Av. Universidad No. 655 Col. Sta. Ma. Ahuacatitlán Cuernavaca, Morelos. 62508 Tel: (73) 11-01-11 ext. 2432 Tel y Fax: (73) 11-23-38

RESUMEN La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, de la OMS (International Agency for Research on Cancer IARC), ha reconocido una relación causa-efecto entre la infección por *Helicobacter pylori* (Hp) y el cáncer de estómago, de tal magnitud que la presencia de dicha infección aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo de padecer cáncer.

En este trabajo se presentan los resultados de la asociación de la infección por Hp y la incidencia de cáncer de estómago, que ocupa actualmente el segundo lugar en la mortalidad por neoplasias malignas en la Ciudad de México, los cuales se obtuvieron por medio de un estudio epidemiológico, en el que participaron 109 pacientes de cáncer gástrico y 177 controles hospitalarios.

Se estimó, que en la población estudiada, la infección por *Helicobacter pylori*, estuvo presente en el 87.2% de los casos, comparado con un 82.5% de los controles. La razón de momios de padecer cáncer de estómago dado que se está infectado por Hp, resultó de 1.44 IC_{95%} 0.7-2.8. Además, se calculó que si se erradicara la infección por Hp en la población general, la incidencia de cáncer de estómago se reduciría en al menos 26.6%.

La implementación de mejores condiciones sanitarias y el desarrollo de una vacuna eficaz que prevenga la infección por Hp, así como la existencia de tratamientos cada vez más efectivos para erradicar la bacteria representan ahora, un reto para la prevención y el control poblacional del cáncer gástrico.

Palabras clave: Cáncer gástrico, *Helicobacter pylori*, México.

INTRODUCCION

Desde 1983, año en el que Warren¹ y Marshall² aislaron por primera vez a la bacteria actualmente conocida como *Helicobacter pylori* (Hp), se ha desbordado la investiga-

SUMMARY The International Agency for Research on Cancer (IARC) of the WHO has recognized a cause-effect relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and gastric cancer of such magnitude that the presence of this infection increases the risk of gastric cancer approximately four times. Gastric cancer is currently the second cause of mortality due to malignant neoplasms in Mexico City.³⁰ This article explores the association between Hp infection and gastric cancer incidence through an epidemiological study including 109 gastric cancer patients and 177 hospital controls in Mexico City.

The study estimates that, in the population studied, Hp infection was present in 87.2% of the cases, compared with 82.5% of the controls. The odds ratio of having gastric cancer if infected with Hp was 1.44 IC_{95%} 0.7-2.8. In addition, it was calculated that with eradication of Hp infection in the general population, gastric cancer incidence would decrease by at least 26.6%.

An improvement of the actual sanitary conditions along with the development of an effective vaccine for Hp infection and the existence of increasingly effective treatments to eradicate the bacteria are the necessary next step for populational prevention and control of gastric cancer.

Key words: Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, Mexico.

ción en el tema, a diversos niveles: básico, clínico y epidemiológico.

Como resultado, ahora se conocen las principales características microbiológicas, los posibles mecanismos de virulencia y patogenicidad del Hp,^{3,4} así como los pa-

trones de distribución y de incidencia de la infección por *Hp*, en diferentes poblaciones del mundo.^{5,6}

Sin duda, uno de los hallazgos más relevantes ha sido la fuerte asociación encontrada entre la infección por *Hp* y la incidencia de gastritis crónica activa⁷ y úlcera péptica^{8,9} en humanos. Las alternativas de tratamiento efectivo de estos padecimientos ácido-pépticos, por medio de la irradiación del microorganismo de la mucosa gástrica, ofrecen un panorama alentador no sólo a nivel clínico sino también a nivel poblacional.^{9,10}

Aún más importantes, han sido los resultados acerca del papel que podría tener la infección por *Hp* en la etiología de los tumores del estómago el cual representa un tema actual de interés mundial.¹¹⁻¹⁴

Por ejemplo, se ha propuesto una relación directa entre la infección por *Hp* y el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa gástrica (MALT-linfoma o maltoma), a través de demostrar que las células B son generadas durante la infección por esta bacteria,¹⁵ y que puede curarse con sólo erradicarla.^{16,17} La Agencia Internacional de Investigación en Cáncer, de la OMS (International Agency for Research on Cancer IARC), ha reconocido una relación causa efecto entre la infección por *Hp* y el adenocarcinoma del estómago, de tal magnitud que la presencia de dicha infección aumenta aproximadamente 4 veces el riesgo de padecer cáncer. Además la misma agencia estimó que de ser erradicada la infección por *Hp*, en individuos residentes en países en desarrollo se evitarían anualmente, al menos el 50% de nuevos casos de cáncer gástrico.¹¹

Diversos estudios realizados tanto en países occidentales como orientales,¹⁸⁻³¹ muestran resultados contrastantes en relación a la asociación de cáncer gástrico y el antecedente de infección por *Hp*. Estas observaciones sugieren que existen diferentes cepas de la bacteria, con distinto grado de carcinogenicidad, que se tiene diferente susceptibilidad probablemente genética en las poblaciones estudiadas, o diferencias ambientales en las prevalencias de otros factores de riesgo asociados al cáncer de estómago, como por ejemplo, la ingestión elevada de nitritos y sal, o el bajo consumo de frutas y verduras.³²

En México, la información sobre el impacto que la infección por *Hp*, pudiera tener en la incidencia del cáncer de estómago, es escasa, no obstante, en un estudio realizado en donadores de sangre de nueve diferentes regiones de México, se estimó una asociación del 65% entre la seroprevalencia de la infección por *Hp* y la tasa de mortalidad por cáncer de estómago.³³ Es importante mencionar que, en contraste con la descendente tenden-

cia mundial de mortalidad por cáncer gástrico, no se ha observado en este país, una reducción de dicha neoplasia desde 1940, y en algunos años como 1980 y 1982, fue la primera causa de muerte por tumores malignos, sólo superada a partir de 1983 por el cáncer pulmonar.³⁴

Así mismo, se cuenta con algunos datos sobre la prevalencia de la infección por *Hp*, en grupos específicos poblacionales, que muestran consistentemente una alta prevalencia de infección por *Hp*. Dehesa y col.,³⁵ reportaron una prevalencia de 79.0% en 58 individuos asintomáticos hispanicos residentes en Los Angeles, California. Un estudio realizado en trabajadores del rastro en el D.F.³⁶ encontró un 85.7% de infectados, mientras que en individuos atendidos en un Hospital de Seguridad Social, se identificó que alrededor del 80.0% de los pacientes con gastritis y úlcera péptica tenían anticuerpos contra *Hp*, así como un porcentaje similar de derechohabientes asintomáticos (78.5%) con otros padecimientos no relacionados al tubo digestivo.³⁷

En Chiapas, Guarner y col.,³⁸ estimaron una prevalencia de infección por *Hp* en el 78.9% de individuos con mucosa gástrica normal y (o) inflamación crónica, 92.3% de *Hp* positivos en pacientes con gastritis atrófica, 82.5% en pacientes con metaplasia intestinal y 87.0% en pacientes con displasia o cáncer gástrico. En esta misma región de México, se observó que la población se infecta desde la infancia, ya que se detectó un incremento significativo en la seroprevalencia desde los seis años de edad y con un patrón de infección intrafamiliar que sugiere la transmisión de persona a persona.³⁹

Con base a lo anterior, podemos concluir que la infección por *Hp*, como también la mortalidad por cáncer gástrico, son un problema de salud pública en México, por lo que decidimos investigar la asociación entre ambas entidades en población hospitalaria de la Ciudad de México.

METODOLOGÍA

La presente es una investigación epidemiológica de casos incidentes y controles clínicos.

El tamaño final de la población de estudio fue de 109 pacientes con cáncer gástrico y 177 controles hospitalarios, los cuales fueron identificados, durante el periodo de diciembre de 1993 a marzo de 1995, en los siguientes hospitales: Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de la Nutrición, Hospital Gea González, Hospital General de México, Hospital de Oncología y Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como en la Clínica 8 del IMSS.

Descripción de los casos

Se definió como caso, a todo paciente mayor de 20 años que hubiera residido en la Ciudad de México por lo menos 6 meses, y cuyo diagnóstico histológico confirmara por primera vez la presencia de adenocarcinoma de estómago. Se identificaron de esta forma, 174 pacientes de los cuales 143 aceptaron participar, por lo que se obtuvo una tasa de respuesta a la entrevista de 82.2%.

Descripción de los controles

Por cada caso de cáncer gástrico seleccionado, se identificaron dos controles, con un rango de edad de 5 años en relación a la edad del caso índice, es decir, los controles fueron pareados por edad, otro criterio de inclusión fue el que hubieran residido en la Ciudad de México por lo menos 6 meses y que estuvieran siendo atendidos al momento del estudio, en cualquier servicio médico excepto: Oncología, Gastroenterología, Pediatría, Nefrología y Psiquiatría. Las razones por las cuales se excluyeron pacientes de los servicios antes mencionados son entre otras, que en ellos se atienden enfermos con padecimientos cuyas causas y/o tratamientos podrían estar relacionados con los factores que se asocian al cáncer de estómago, tal es el caso de la dieta (hipertensión, diabetes, otros cánceres, etc.) o bien la presencia de enfermedades que pudieran impactar la calidad de la entrevista (trastornos psiquiátricos).

Los controles fueron seleccionados en el mismo hospital de los casos, con excepción de aquellas instituciones en las que sólo se ofrece el servicio de Oncología, como en el Instituto Nacional de Cancerología cuyos controles provinieron del Hospital Gea González y el Hospital de Oncología cuyos controles se identificaron en el Hospital de Especialidades y la Clínica 8 del IMSS.

En total se identificaron 278 controles elegibles de los cuales 200 aceptaron participar, lo que resultó en una tasa de respuesta a la entrevista de 71.9%.

Entrevista y toma de muestras sanguíneas.

Los individuos seleccionados fueron invitados a participar en una entrevista en la cual se obtuvo la información que se muestra en el cuadro 1, previo consentimiento informado y firmado. Además se les solicitó la donación de una muestra sanguínea de 5 ml, para la determinación de anticuerpos contra *Hp*. De los 143 casos que aceptaron la entrevista, 109 de ellos donaron sangre (tasa

CUADRO 1
CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Características	Casos (n=109)	Controles (n=179)
Edad		
\bar{X}	55.6	55.2
D.E.	12.5	12.8
Sexo (%)		
Masculino	53.3	55.9
Femenino	46.7	44.1
Educación del jefe de familia (años)	6.3*	4.7
Lugar de nacimiento (%)		
D.F.	43.0	44.9
Edo. de México	17.4	15.0
Otros	39.6	40.1
Características de la vivienda (%)		
Piso con recubrimiento	93.5	97.2
Agua potable (dentro de la vivienda)	86.8	86.4
Con drenaje	91.4	91.6
No. de habitantes por vivienda		
\bar{X}	4.6	4.9
D.E.	2.5	2.5
* p < 0.05		

de respuesta a la toma sanguínea = 76.2%), mientras que de los 200 controles entrevistados, se obtuvieron 177 muestras de sangre (tasa de respuesta = 88.5%).

Determinación de anticuerpos contra Hp

La presencia y títulos de anticuerpos IgG contra *Hp* fue determinada en suero por la técnica de ELISA, de acuerdo a las indicaciones del equipo comercial Pylori Stat, Wittaker Bioproducts, Walkersville, MD. Se consideró positivo a los resultados con títulos > 1.

Después de la toma de sangre, las muestras fueron centrifugadas en el Instituto Nacional de Salud Pública, en donde se guardó en congelación el suero hasta su análisis posterior, en forma ciega, en el Instituto Nacional de la Nutrición.

Análisis estadístico

A partir de la información obtenida se describen las características de la población estudiada por medio de análisis univariado.

CUADRO 2

DISTRIBUCION PORCENTUAL DE INDIVIDUOS SEROPOSITIVOS A *HP* SEGUN GRUPO DE EDAD.

Grupo de edad	Casos		Controles	
	n	(%)	n	(%)
20-29	2	(66.7)	4	(100)
30-39	11	(75.0)	12	(100)
40-49	15	(81.3)	26	(75)
50-59	27	(87.5)	49	(90)
60-69	25	(73.2)	30	(89.3)
70+	15	(96.2)	25	(83.3)
Total	95	(82.5)	146	(87.2)

$$\chi^2 = 2.29 \quad p = 0.807$$

La evaluación de la asociación de la presencia de la infección por *Hp* y la incidencia de cáncer gástrico se llevó a cabo por medio del cálculo de la razón de momios (odds ratio). Esta medida se interpreta como la probabilidad de desarrollar cáncer gástrico condicionado a la presencia de la infección por la bacteria.

Finalmente, se estimó el riesgo atribuible, es decir el porcentaje y número de casos que podrían ser evitados si se eliminara la infección por *Hp* a nivel poblacional, de acuerdo a la fórmula propuesta por Walter S.⁴⁰ En dicha fórmula se requieren dos datos: la fuerza de la asociación, que para fines de esta investigación es la razón de productos cruzados entre la infección por *Hp* y la incidencia del cáncer de estómago (resultado que surge de este estudio) y la prevalencia de la exposición a *Hp* en una población que no padezca la enfermedad bajo estudio, en este caso el cáncer de estómago. Este último dato, se tomó de la prevalencia de la infección por *Hp* observada en el grupo control de esta investigación (82.5%). El resultado, es el porcentaje de casos de cáncer de estómago que se evitarían si se erradicara la infección por *Hp*, que al aplicarlo al número de casos anuales reportados al Registro de Cáncer, da una estimación del número de casos potencialmente evitables.

El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico STATA.

RESULTADOS

En el *cuadro 1*, se presentan las características más importantes de la población de estudio. En promedio los pacientes con cáncer gástrico tuvieron 55.6 años de edad, y de acuerdo al pareamiento utilizado en el diseño del estudio,

CUADRO 3

RAZONES DE MOMIOS CRUDAS PARA LA INFECCION POR *HELICOBACTER PYLORI* Y CANCER GASTRICO JAPON VS MEXICO

Estudio/año	Casos		Controles		R.M. ¹ (I.C. _{95%})
	No.	% Hp+	No.	% Hp-	
Japón, 1992 ²³	67	73.0	111	61.3	1.6 (0.8-3.1)
Japón, 1994 ²⁴	29	83.0	58	67.0	2.1 (0.7-6.4)
Japón, 1994 ²⁵	213	88.3	213	74.6	2.6 (1.5-4.3)
Chiapas, Méx., 1993 ³⁸	23	87.0	19	78.9	1.8 (0.3-12.21)
Este estudio, 1995	109	87.2	177	82.4	1.44 (0.7-2.8)

R.M.¹ = Razón de momios

I.C._{95%} = Intervalo de confianza al 95%

la edad promedio de los controles fue similar (55.2 años). La distribución por sexo, no mostró diferencias significativas entre los grupos de comparación aunque el porcentaje de hombres fue ligeramente mayor. El lugar de nacimiento y las características de la vivienda fueron similares en ambos grupos, mientras que la escolaridad fue mayor en los casos con cáncer gástrico que en los controles.

En cuanto a la infección por *Helicobacter pylori*, estuvo presente en el 87.2% de los casos, comparado con un 82.5% de los controles. En el *cuadro 2*, se muestra cómo las prevalencias de infección antes mencionadas no varían significativamente en los grupos de estudio, de acuerdo a las categorías de edad seleccionadas.

Al estimar la razón de momios de padecer cáncer de estómago dado que se está infectado por *Hp*, se encontró un valor de 1.44, el cual se interpreta como un 44% de exceso de incidencia de cáncer de estómago en las personas infectadas por *Hp*, o bien que la incidencia de cáncer de estómago es 1.44 veces más frecuente en individuos con dicha infección. Estos resultados se muestran en el *cuadro 3* en forma comparativa, con otros estudios semejantes que se han realizado en Japón²³⁻²⁵ y en el estado de Chiapas.³⁸

Finalmente, el riesgo atribuible a la infección por *Helicobacter pylori* y la incidencia de cáncer gástrico, fue de 26.6%, en base a la prevalencia de infección por *Hp* en el grupo control y la razón de productos cruzados de 1.44.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio, muestran que la prevalencia de infección por *Hp*, en personas sin padecimientos gástricos sintomáticos es elevada (82.5%), como lo

es la prevalencia entre pacientes con cáncer del estómago (87.2%).

Se confirma además que la infección por *Hp* es un factor de riesgo del cáncer de estómago en México lo que concuerda con los resultados en un grupo menor (23 casos y 19 controles) de individuos estudiados en Chiapas.³⁸ Como se mostró en la sección de resultados, la razón de momios estimada (1.44), es ligeramente menor a la reportada por tres estudios diferentes realizados en Japón, país que ha sido considerado tradicionalmente como de alto riesgo de cáncer de estómago.

En base a estos resultados, fue posible también estimar que de erradicarse la infección por *Hp* en la población general, la incidencia de cáncer de estómago se reduciría en un 26.6%. De acuerdo al Registro Nacional de Cáncer,⁴¹ en 1993 se reportaron 1454 adenocarcinomas del estómago, por lo que se esperaba que al menos se evitaran 366 casos, ya que se debe considerar, el subregistro existente de pacientes y el aumento anual del número de casos nuevos de cáncer gástrico. Es importante destacar que este es el primer estudio en extenso, que aborda el problema de carcinogenicidad del *Hp* en México.

Los mecanismos por los cuales la infección por *Hp* ocasionaría cáncer de estómago han sido propuestos por diferentes autores.^{12,42} Se ha postulado que el *Hp* podría actuar directamente sobre la mucosa gástrica a través de sus productos metabólicos, o bien que de manera similar a los virus carcinogénicos, el DNA del *Hp* fuera incorporado en las células huéspedes causando un daño genético. El modelo de carcinogenicidad, que ha tenido mayor aceptación y consistencia con la información experimental existente, es que el *Hp* produzca una respuesta inflamatoria que por sí misma sea genotóxica.¹⁹

En el último modelo mencionado, se postula que la infección por *Hp* causa proliferación celular, la que expone a las células a mayor probabilidad de un error mitótico, que puede ser reparado intrínsecamente o bien con agentes externos tales como los antioxidantes. Las mutaciones obtenidas también serían el producto de la acción de mutágenos dietéticos (nitrosaminas) y otros compuestos mutagénicos resultado de los procesos de inflamación aguda y crónica. Es decir, en este modelo confluyen tanto los factores dietéticos como la infección por *Hp* en la etiología del cáncer de estómago.

Es posible entonces, que el *Hp* sea un factor más en la cadena de causalidad de dicho tumor maligno considerando que el cáncer de estómago es multifactorial y que existen otros determinantes fuertemente asociados a su incidencia como el consumo de sal, de productos

ahumados, de nitritos y la baja ingesta de frutas y verduras,³² así como otros aún controversiales como el consumo de alcohol y de tabaco.^{32,43}

A este respecto, es importante destacar que una limitación de los resultados presentados en este documento es la falta de control por otros factores de riesgo del cáncer de estómago que podrían explicar el riesgo observado de infección por *Hp*, entre casos y controles. Es decir, la razón de momios informada (1.44) es un estimador crudo, sin ajuste por otras variables dietéticas como el consumo de alcohol. Este resultado es sin embargo, comparable con los estudios ya mencionados,^{18,31} ya que en ellos también se reportan estimadores crudos.

En relación a la prevalencia de la infección, se debe destacar, que ésta presenta diferentes patrones en países desarrollados comparados con países en desarrollo.¹¹ En general, la infección por *Hp* en países desarrollados afecta alrededor del 20% de los adultos mayores de 40 años, y a la mitad de la población de 60 años y más, además de ser infrecuente en niños.

En esos países, el incremento observado en la prevalencia de infección por *Hp* es lento, y adquiere su pico máximo a partir de los 50 años. Por lo anterior se ha postulado que, dicho comportamiento refleja una disminución de nuevos casos de la infección en la infancia y la adolescencia. Es decir la infección por *Hp* tiende a erradicarse de manera natural.¹¹

En contraste, en los países en desarrollo, la infección por *Hp* es pandémica. Se ha demostrado un incremento acelerado en la prevalencia de la infección por *Hp*, a partir del nacimiento, ya que se estima que un 10% de los niños entre 2 y 8 años adquieren la infección anualmente, por lo que, la mayoría de ellos se encuentra infectado al llegar a la adolescencia. Por lo anterior, la infección por *Hp* representa un problema de salud pública en dichos países.¹¹

De acuerdo a los resultados de este estudio, se deben puntualizar al menos dos aspectos con respecto a la prevalencia encontrada: según los grupos de edad, la prevalencia fue elevada y similar, lo cual concuerda con la descripción que al respecto se ha elaborado para países en desarrollo, es decir, la infección por *Hp* se incrementa aceleradamente desde el nacimiento, y se calcula que a la edad de 20 años el 80% de los individuos están infectados. En este contexto, surge la necesidad, de conocer cuál es el comportamiento de la prevalencia en menores de 20 años en México, para determinar la pendiente, es decir la velocidad con la cual se está propagando esta infección en la población joven y establecer la tasa de reinfección que puede impactar en el costo de las medidas terapéuticas.

El segundo aspecto, es que la prevalencia de la infección por *Hp* fue más alta en el grupo de pacientes con cáncer gástrico (87.2%), pero también un grupo elevado de controles (82.4%), se encontró infectado por *Hp*. Este hallazgo sugiere por una parte, diferentes características de las bacterias circulantes en México, con distintos grados de carcinogenicidad por lo que sería muy útil contar con la tipificación del *Hp* de pacientes con cáncer gástrico. Por la otra, se puede especular sobre los factores de los individuos infectados: protectores en los que no desarrollan la neoplasia como por ejemplo, alto consumo de frutas y verduras, o de riesgo como la ingestión de sal o nitritos entre quienes la padecen. En cuanto a los años de escolaridad de la población estudiada, se obtuvo que los casos tuvieron mayor nivel de educación que los controles. La escolaridad es un indicador de nivel socioeconómico,⁴⁴ por lo que se hubiera esperado que los pacientes con cáncer gástrico tuvieran en promedio menos años de educación. Al respecto cabe aclarar que, otra limitación de este estudio es la ausencia de participación de casos de cáncer gástrico provenientes de hospitales privados, en otras palabras la población de estudio fue muy homogénea en cuanto a su nivel socioeconómico, lo cual impide evaluar con certeza la relación potencial entre escolaridad, infección por *Hp* y cáncer gástrico.

Finalmente, es importante considerar que las alternativas de intervención para la prevención de la infección por *Hp*, tienen un costo-beneficio que debe ser evaluado. La implementación de mejores condiciones higiénicas requiere de infraestructura y recursos adecuados además de un fuerte componente de educación para la salud, que puede requerir de un tiempo prolongado para hacer evidente su impacto favorable. El desarrollo de una vacuna eficaz que la prevenga y la existencia de tratamientos cada vez más efectivos para erradicar la bacteria, no dejan fuera la posibilidad de que existan reinfecciones, por lo que encontrar las medidas preventivas y de control poblacional del cáncer gástrico que sean costo-efectivas constituye un reto en salud pública.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen el apoyo de los siguientes hospitales que participaron en este estudio: Instituto Nacional de Cancerología, Instituto Nacional de la Nutrición, Hospital Gea González, Hospital General de México, Hospital de Oncología y Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, así como la Clínica 8 del IMSS.

Así mismo, reconocen la valiosa colaboración del personal de campo y del trabajo de edición de la Sec. Ejec. Reina Collado de Flores.

Este trabajo fue financiado por: el American Institute for Cancer Research, la Organización Panamericana de la Salud y la Secretaría de Salud.

REFERENCIAS

- Warren JR. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis (Letter). *Lancet* 1983; i: 1273.
- Marshall BJ. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis (Letter). *Lancet* 1983; i: 1273-1275.
- Suerbaum S y Wadstrom T. Bacterial pathogenic factors. *Current Opinion in Gastroenterology* 1995; 11 (1S): 11-15.
- McGowan CC, Cover TL, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and gastric acid: Biological and therapeutical implications. *Gastroenterology* 1996; 110: 926-938.
- Mendall MA y Pajáres-García J. Epidemiology and transmission of *Helicobacter pylori*. *Current Opinion in Gastroenterology* 1995; 11 (1S): 1-4.
- Hulten K, Han SW, Enroth H y cols. *Helicobacter pylori* in the drinking water in Peru. *Gastroenterology* 1996; 110: 1031-1035.
- Solria E, Villani L, Fiocca R y cols. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (S201): 28-34.
- Kreiss C, Blum AL, y Malfertheiner P. Peptic ulcer pathogenesis. *Current Opinion in Gastroenterology* 1995; 11 (1S): 25-31.
- Hopkins RJ, Girardi LS, y Turney EA. Relationship between Hp eradication and reduce duodenal and gastric ulcer recurrence: A review. *Gastroenterology* 1996; 110: 1244-1252.
- Labenz J y O'Morian C. Eradication. *Current Opinion in Gastroenterology* 1995; 11 (1S): 47-51.
- International Agency for Research on Cancer. Schistosomes liver flukes and *Helicobacter pylori*. *Lyon IARC* 1994; 61: 177-241.
- Dixon MF y Ectors NL. Gastric cancer. The year in *Helicobacter pylori* 1995. *Current Opinion in Gastroenterology* 1995; 11 (1S): 38-41.
- Blaser MJ y Parsonet J. Parasitism by the slow bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. *J Clin Invest* 1994; 94: 4-8.
- Calvert R, Raderson J, Evans P y cols. Genetic abnormalities transition from *Helicobacter pylori*-associated gastritis to low grade MALToma. *Lancet* 1995; 345: 26-27.
- Geiner A, Marx A, Husermann J y cols. Idiotype identity of a MALT-type lymphoma and B cells in *Helicobacter* associated gastritis. *Lab Invest* 1994; 70: 57-57.
- Bayerdorffer E, Neubauer A, Eidt S y cols. Double blind treatment of early gastric MALT-lymphoma patients by *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology* 1994; 106: A370.
- Weber DM, Dmopoulos MA, Anandu DP y cols. Regression of gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue with antibiotic therapy for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1994; 107: 1835-1838.
- Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A y cols. Gastric Adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1734-1739.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP y cols. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
- Nomura A, Stemmerman GN, Chyou PH y cols. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med* 1991; 325: 1132-1136.
- Sipponen P, Kosunen TU, Valle J y cols. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J Clin Pathol* 1992; 45: 319-323.

Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en México

22. Hansson LE, Engstrand L, Nyrén OL, Evans DJ Jr, Lindgren A y cols. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993; 105: 1098-1103.
23. Igarashi H, Takahashi S, Ishiyama N y cols. Is *Helicobacter pylori* a causal agent in gastric carcinoma? (Abstract). *Irish J Med Sci* 1992; 161 (S10): 69.
24. Blaser MJ, Kobayashi K, Clover TL y cols. *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *Int J Cancer* 1994; 55: 799-802.
25. Asaka M, Kimura T, Kato M y cols. Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer* 1994; 73: 2691-2694.
26. Kang HC y 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.
27. Lin JT, Wang LY, Wang JT y cols. Weak association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk: epidemiologic evidence from Taiwan (abstract). *Gastroenterology* 1993; 107: A421.
28. Forman D, Newell DG, Fullerton F y cols. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991; 302: 1302-1305.
29. Stevens J, Fidalgo P, Tendeiro T y cols. 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. Webb PM, Ross R, Yuan J-M y cols. Association between *Helicobacter pylori* infection, lifestyle and the risk of gastric carcinoma in China. *Meeting on Helicobacter pylori: Basic Mechanisms to Clinical Cure*. Amelia Island, November 1993; (abstract P029).
31. Kuipers EJ, Gracia-Casanova M, Peña AS y cols. *Helicobacter pylori* serology in patients with gastric carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 433-437.
32. Boeing, H. Epidemiological research in stomach cancer: progress over the last ten years. *J Cancer Res Clin Oncol* 1991; 117: 133-143.
33. Dehesa M, Robles-Díaz G, García M, y cols. Seroepidemiología de *Helicobacter pylori* en la República Mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57: 319.
34. Secretaría de Salud. Tumores. Perfiles Estadísticos No 7. México D.F. 1992.
35. Dehesa M, Dooley CP, Cohen H y cols. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic hispanics. *Journal of Clinical Microbiology* 1991; 29: 1128-1131.
36. Rivera E. ELISA en suero para el diagnóstico de la infección por *Helicobacter pylori*. Médicas. México D.F. 1994.
37. Costa R. Características asociadas a la infección por *Helicobacter pylori* y las enfermedades ácido pépticas en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI. Tesis para la obtención del grado de Maestro en Ciencias en Epidemiología. Universidad Nacional Autónoma de México/Instituto Nacional de Salud Pública. Resultados Preliminares. México D.F. 1995.
38. Guarner J, Mohar A, Parsonnet J y cols. The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, México. *Cancer*. 1993; 71: 297-301
39. Sánchez A, Robles-Díaz G, Dehesa M y cols. Infección por *Helicobacter pylori* en una población mexicana. *Rev Gastroenterol Mex* 1992; 57: 310.
40. Walter SD. Calculation of attributable risks from epidemiological data. *Int J of Epidemiol* 1978; 7: 175-182.
41. Secretaría de Salud. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 1993. México, D.F. 1993.
42. Parsonnet J. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* 1993; 22: 89-104.
43. Hoey J, Montvernay C y Lambert R. Wine and tobacco: risk factors for gastric cancer in France. *Am J Epidemiol* 1981; 113(6): 668-674.
44. Bronfman M, Guiscafré H, Castro V y cols. Estrategias para mejorar los patrones terapéuticos utilizados en diarrea aguda en unidades de atención médica primaria. II. La medición de la desigualdad: una estrategia metodológica, análisis de las características Socioeconómicas de la muestra. *Arch Invest Med (Méx.)* 1988; 19(4): 351-360.