

Gaceta Médica de México

Volumen
Volume 138

Número
Number 5

Septiembre-Octubre
September-October 2002

Artículo:

Alta frecuencia de lesiones precursoras
de cáncer gástrico asociadas a
Helicobacter pylori y respuesta al
tratamiento, en Chiapas, México.

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



medigraphic.com

Alta frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico asociadas a *Helicobacter pylori* y respuesta al tratamiento, en Chiapas, México

Alejandro Mohar,^{*,**} Catherine Ley,^{***} Jeannette Guarner,^{****} Roberto Herrera-Goepfert,^{*} Luz Sánchez,^{*****} David Halperin,^{*****} + Julie Parsonnet^{***}

Recepción versión modificada 08 de noviembre del 2001; aceptación 01 de noviembre del 2001

Resumen

El cáncer de estómago es la segunda causa de muerte en pacientes que fallecen por tumores malignos en México. Esta enfermedad representa un grave problema de salud pública. Existe una fuerte asociación entre la infección crónica por Helicobacter pylori y el cáncer gástrico. Este tumor es precedido por lesiones preneoplásicas incluyendo gastritis crónica atrófica (GCA), metaplasia intestinal (MI) y displasia. El objetivo fue conocer la prevalencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico asociadas a la infección por Helicobacter pylori en el estado de Chiapas, y su erradicación con antibióticos. Por serología para la proteína CagA y niveles séricos de gastrina se identificó a personas con infección por Helicobacter pylori y GCA. Se practicó endoscopia basal, seis semanas y un año después, con toma de biopsia. Participaron 281 personas, asignadas aleatoriamente al grupo de tratamiento o placebo. Se encontró GCA en 59%, MI en el 51% y displasia en el 13%. En el análisis-de-intención y por-protocolo se eliminó esta bacteria en el 70% y 76%, respectivamente. Estos resultados revelan la alta frecuencia de lesiones preneoplásicas en nuestro medio asociadas a Helicobacter pylori y la excelente respuesta a tratamiento. Ofrecen también una posible alternativa para prevenir esta neoplasia frecuente en México.

Palabras clave: Helicobacter pylori, cáncer gástrico, preneoplásicas, México.

Summary

Stomach cancer is the second cause of death in Mexico in patients with malignant tumors. This disease represents a public health problem. A strong association has been described between chronic infection with Helicobacter pylori and gastric cancer. This malignancy is preceded by a series of preneoplastic conditions, including chronic atrophic gastritis (CAG), intestinal metaplasia (IM), and dysplasia. The objective of this study was to establish the prevalence of preneoplastic conditions associated with infection of Helicobacter pylori in the state of Chiapas and its eradication with antibiotics. Persons infected with Helicobacter pylori and with CAG were identified by serology against CagA protein and serologic levels of gastrin. An endoscopy with biopsy was performed at the beginning of the study, and at 6 weeks and 1 year thereafter. A total of 281 people were enrolled and randomly assigned to treatment or placebo group. CAG was found in 59%, IM in 51%, and dysplasia in 13%. In intent-to-treat and per-protocol analysis, Helicobacter pylori was eliminated in 70 and 76%, respectively. These results indicate high frequency of preneoplastic conditions associated with Helicobacter pylori and an excellent eradication rate. They also offer a possible alternative for preventing gastric cancer.

Key words: Helicobacter pylori, gastric cancer, preneoplastic, Mexico.

* Instituto Nacional de Cancerología, México, D.F.

** Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

*** Stanford School of Medicine.

**** Center for Disease Control, Atlanta, GA.

***** Colegio de la Frontera Sur, Chiapas, México.

+ Fallecido

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Alejandro Mohar, Dirección de Investigación. Instituto Nacional de Cancerología, Ave. San Fernando #22, Tlalpan 14000, México, D.F. Tel. 56280429, Fax. 55734662 e-mail mohar@conacyt.mx

Introducción

En diferentes regiones del mundo, el cáncer de estómago representa un grave problema de salud pública. Se estima que anualmente se diagnostican alrededor de 800,000 nuevos casos de esta neoplasia, por frecuencia ocupa el segundo lugar con 10% de todos los tumores malignos, cuatro de cinco casos de enfermos con cáncer gástrico son diagnosticados en países denominados del tercer mundo o en vías de desarrollo.¹ Asimismo, cada año fallecen 630,000 personas a causa de esta enfermedad, principalmente por el diagnóstico tardío, en etapas avanzadas de la enfermedad.²

Las tasas de incidencia varían de acuerdo a la región o el país analizado. Las más altas se han observado en Japón: 77.9 por 100,000 en hombres y 33.3 en mujeres, y las más bajas en África del Norte, Estados Unidos y Canadá: 5.9 a 9.0 por 100,00 en hombres y 2.6-5.3 en mujeres.¹ Múltiples estudios clínicos y epidemiológicos han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico. Entre otros, destacan ciertos componentes de la dieta y la infección persistente por *H. pylori*.³⁻¹⁰

El *H. pylori* es una bacteria espiral, gramnegativa que habita sobre la mucosa gástrica, y se ha asociado con el desarrollo de úlcera péptica, linfoma gástrico de células-B y con carcinoma gástrico de tipo intestinal y difuso.⁹⁻¹² La infección por *H. pylori* es muy frecuente, por lo general se adquiere en las primeras décadas de la vida y, sin tratamiento específico esta bacteria puede persistir de por vida ocasionando inflamación aguda y crónica del epitelio gástrico.^{13,14} Correa y cols.¹⁵ han propuesto que este fenómeno es un factor crucial en el proceso de carcinogénesis del cáncer de estómago. Éste se inicia con la aparición de gastritis crónica superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia gástrica y finalmente cáncer. Se ha postulado que el control de la infección por *H. pylori* previene la progresión de lesiones preneoplásicas a carcinoma gástrico.

En estudios previos realizados en la población del estado de Chiapas, México, se ha identificado una alta frecuencia de cáncer gástrico y su asociación con la infección por *H. pylori*.^{16,17} Sin embargo, hay poca información en nuestro medio sobre la presencia de condiciones preneoplásicas en población de alto riesgo con infección por *H. pylori* y la respuesta a tratamiento específico. El propósito de este trabajo fue conocer la frecuencia y distribución de lesiones precursoras de cáncer gástrico en personas portadoras de *H. pylori* y la eficacia del control de esta infección a seis semanas de tratamiento específico con antibióticos. Para ello, se llevó a cabo un estudio de intervención, aleatorizado, doble-ciego en el estado de Chiapas, México.

Pacientes y métodos

Población de estudio

Este estudio es parte de un ensayo de intervención que tiene como objetivo evaluar la reversibilidad de lesiones precursoras de cáncer gástrico posterior a la erradicación de *H. pylori*. Se realizó una invitación por el radio y la prensa local a personas asintomáticas para participar en un estudio sobre *H. pylori*. A todos los interesados se les aplicó un cuestionario donde se obtuvo información demográfica, incluyendo edad y sexo, antecedentes de tabaquismo, neoplasias, alérgicas y consumo de bebidas alcohólicas. Fueron excluidos del estudio, personas menores de 40 años, mujeres embarazadas, y con antecedente de alguna neoplasia o gastrectomía. Todos los participantes tenían que residir en un área cercana (~100 km) a la ciudad de Comitán y tener un domicilio definido. Este estudio fue aprobado por los Comités de Ética del Instituto Nacional de Cancerología, del Colegio de la Frontera Sur y de la Universidad de Stanford. En la figura 1, se resume la metodología y seguimiento de este estudio.

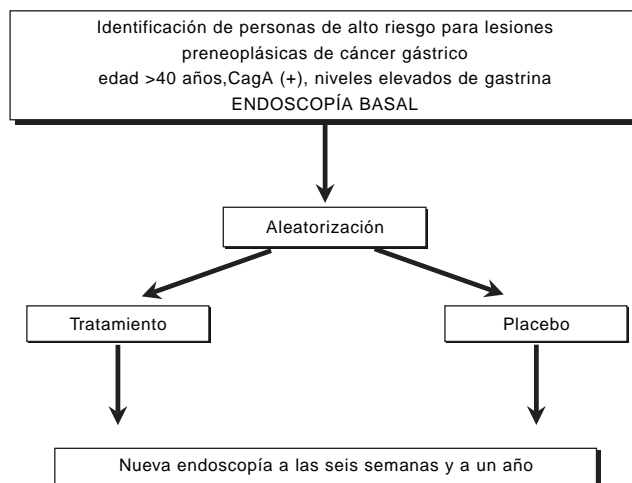


Figura 1. Diseño del estudio.

Serología

Después de la firma de la carta de consentimiento, se obtuvo de cada paciente una muestra de sangre que se almacenó a -70°C. Los pacientes se asignaron aleatoriamente al grupo de tratamiento o placebo. Todos los sueros fueron analizados para anticuerpos contra *H. pylori* por medio de la prueba de ELISA y de la proteína CagA de *H. pylori*. Igualmente, en todas las muestras se

analizó la concentración de gastrina en ayuno mediante una prueba de radioinmunoensayo, utilizando un doble anticuerpo.¹⁸ El criterio serológico para incluir a un sujeto en este estudio fue ser positivo para CagA y tener niveles de gastrina >25 ng/L.

Endoscopia

Se les practicó endoscopia a todas las personas reclutadas durante el primer año de estudio. Se obtuvieron siete biopsias de la mucosa gástrica, tres del antro, tres del cuerpo y una de la *cisura angularis*. Seis semanas y un año después de la aleatorización, se realizó nueva endoscopia y toma de biopsias.

Histología

Las biopsias fueron fijadas con formol al 10% y posteriormente embebidas en parafina. Se analizó un mínimo de tres niveles teñidos con hematoxilina y eosina. Los parámetros histológicos fueron evaluados por medio de la clasificación revisada de Sydney para gastritis.¹⁹ Todas las biopsias fueron analizadas independientemente por dos patólogos que no sabían a qué grupo pertenecía la muestra. Posteriormente, se llegó a un diagnóstico de consenso con criterios previamente establecidos.²⁰

Protocolo de tratamiento

Todas las personas que reunieron los criterios de selección fueron asignadas aleatoriamente, por el método de moneda, a uno de dos grupos: tratamiento o placebo pareado. El esquema de tratamiento fue de dos veces al día por una semana y consistió en 20 mg de omeprazol, 1,000 mg de amoxicilina y 500 mg de claritromicina. Todos los eventos adversos fueron registrados y la adherencia terapéutica se evaluó con la cuenta del número de pastillas. En este trabajo se informa la respuesta a seis semanas de tratamiento. El criterio de erradicación de infección por *H. pylori* fue con bases histológicas.

Análisis estadístico

Las diferencias entre variables categóricas fueron evaluadas por medio de la prueba Chi cuadrada y para variables continuas con la prueba "t" de Student. Se calculó la frecuencia de respuesta para los dos grupos, con el 95 por ciento de intervalo de

confianza. Se hizo análisis-de-intención, definido como todos los participantes asignados aleatoriamente y análisis por-protocolo, aquéllos con *H. pylori* por suero e histología y con adherencia terapéutica del 90% o más.

Resultados

Población de estudio e histopatología

Un total de 1,178 personas acudieron al Hospital, interesadas en participar en el estudio y donaron sangre. De este grupo, 673 (57.1%) resultaron positivos para CagA y de éstos, 468 (69.5%) presentaron niveles altos de gastrina. Un total de 316 sujetos fueron aleatorizados y se les practicó endoscopia basal. De éstos, 35 personas fueron eliminadas por temor a una nueva endoscopia o porque rechazaron el tratamiento. El número final de participantes fue de 281.

La media de edad fue de 51.5 años (intervalo de 39-83). En este grupo hubo 88 (31.3%) hombres y 193 (68.7%) mujeres. Ambos grupos fueron similares en características demográficas, historia de tabaquismo, consumos de bebidas alcohólicas y antecedentes familiares de cáncer.

En el cuadro I se presenta la frecuencia y distribución de hallazgos histológicos previos al tratamiento, de acuerdo con el grupo de intervención y la intensidad de la afección. Destaca la alta frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico en esta población asintomática, pero con evidencia de infección por *H. pylori* de la cepa CagA (+). Sólo una persona (0.7%) en el grupo de tratamiento no presentó alteraciones histológicas de la mucosa gástrica. En 30 (10.7%) sujetos no fue posible identificar, por histología bacilos de *H. pylori*, pese a la evidencia de anticuerpos contra esta bacteria y contra la proteína CagA.

Hubo una alta frecuencia de GCA (59%) y de metaplasia intestinal (51%), la mayoría de ellos de tipo completo y no se identificaron casos de displasia grave. Al inicio del estudio se observó un caso con carcinoma *in situ* el cual fue referido para tratamiento especializado.

En el cuadro II se ilustra la prevalencia de lesiones de mayor gravedad de acuerdo al grupo de edad. Como se puede observar, la frecuencia de condiciones precursoras de cáncer gástrico fue similar entre gente de 60 años o mayor y población más joven. Una de cada cuatro personas en este estudio presentó cuando menos diferentes grados de inflamación aguda o crónica. No se observaron diferencias en la distribución de estas lesiones al ajustar por sexo.

Cuadro I. Prevalencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico en población asintomática en Chiapas, México, por grupo asignado

Tipo de lesión	Tratamiento (no.=143) no.(%)	Placebo (no.=138) no.(%)	Valor P
<i>H. pylori</i> (cantidad de bacilos)			
Escasa	9(6.3)	6(4.4)	0.18
Moderada	48(33.6)	33(23.9)	
Abundante	74(51.6)	81(58.7)	
Gastritis			
Aguda/crónica	137(95.8)	122(88.4)	0.02
Crónica	5(3.5)	16(11.6)	
GCA*			
Leve	37(25.9)	44(31.9)	0.22
Moderada	33(23.1)	39(28.3)	
Grave	9(6.3)	4(2.9)	
MI**			
Leve	15(10.5)	22(15.9)	0.52
Moderada	32(22.4)	25(18.1)	
Grave	25(17.5)	23(16.7)	
Displasia			
Leve	13(9.1)	18(13.0)	0.57
Moderada	2(1.4)	2(1.5)	

*GCA: Gastritis crónica atrófica; **MI: metaplasia intestinal

Cuadro II. Prevalencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico de cualquier grado por grupo de edad

Tipo de lesión	<60 años (no.=224)	≥60 años (no.=57)
Gastritis aguda/crónica		
no atrófica	224(100)	56(98.2)
GCA*	135(60.3)	31(54.4)
MI**	113(50.4)	29(50.9)
Displasia***	27(12.1)	8(14.1)

*GCA: gastritis crónica atrófica; **MI: metaplasia intestinal;

***Leve o moderada

Erradicación de infección por *H. pylori*

A seis semanas de aleatorización, 70% de las personas en el grupo de tratamiento activo (100 de 143) fueron negativas para *H. pylori* en comparación con 4% del grupo placebo (5 de 138), $P<0.0001$. Con base en el análisis-de-intención-suero o histología positivo para *H. pylori* en primera endoscopia- la frecuencia de erradicación fue de 70.0% (62.2 - 77.8, 95% de intervalo de confianza) en el grupo de tratamiento activo y de 3.6% (0.5 - 6.7) en el grupo placebo; $P<0.0001$. Los resultados por-protocolo -suero e histología positivos para *H.*

pylori en primera endoscopia- revelaron eliminación del *H. pylori* en 100 de 131 personas, 76.3% (69.0-83.6) en el tratamiento activo, y 5 de 120, 4.2% (0.6 - 7.8) en el grupo control.

La adherencia terapéutica fue excelente. Más del 90% de los participantes ingirieron el 95% del tratamiento asignado. Los eventos secundarios fueron menores; los más frecuentes: diarrea (17% & 10% tratamiento & placebo, $P=0.17$) y mal sabor de boca (78% & 30%, $P=0.001$). No se observaron eventos adversos serios.

Discusión

En el presente estudio identificamos un alto porcentaje de lesiones precursoras de cáncer gástrico, asociadas a la infección por *H. pylori* en población mexicana residente en el estado de Chiapas. Este es el primer estudio donde se documenta esta alta prevalencia de patología gástrica en población asintomática. Asimismo, se obtuvo una excelente respuesta de la infección por esta bacteria al esquema de tratamiento utilizado.

Cabe señalar que todos los participantes eran asintomáticos y que el 57% de las personas que respondieron a la invitación para este estudio presentaron evidencia por serología de infección por esta bacteria. La prevalencia de infección es similar a la informada en otros países con similares características socio-demográficas a México.²¹⁻²³ Asimismo, la utilización de niveles séricos de anticuerpos contra CagA fue una prueba válida y sensible para identificar personas con gastritis crónica atrófica como lo informamos previamente.²⁴ En dicho estudio analizamos la sensibilidad de diferentes marcadores séricos para la identificación de GCA, incluyendo niveles de gastrina >25 ng/L, anticuerpos contra *H. pylori* y contra CagA. Los resultados indicaron que este último biomarcador fue el de mayor utilidad como prueba de tamizaje para GCA.²⁴ Niveles altos de gastrina mostraron una adecuada sensibilidad (83%), pero pobre especificidad (22%). La sensibilidad no mejoró al combinar estas pruebas: gastrina con anticuerpos contra CagA.²⁴

Nuestra población de estudio es una muestra representativa de la población residente en el municipio de Comitán. La frecuencia de infección encontrada es consistente con la obtenida en otros estudios de tamizaje en población abierta.^{21,23} Sin embargo, es posible que alguno de los participantes tuviera conocimiento de la asociación entre gastritis y *H. pylori* o bien una historia de dispepsia no referida. Se sabe también que no se puede evitar un margen de selección cuando se realizan estudios de endoscopia y toma de biopsia con el objetivo de conocer la prevalencia de lesiones histológicas de la mucosa gástrica.

La gama y frecuencia de lesiones precursoras de carcinoma gástrico en este estudio, es similar a la observada en otros países del mundo con alto riesgo para este tipo de tumor. En China, You y cols. encontraron 20% de displasia y 53% de metaplasia intestinal.²⁵ Igualmente, Correa y cols. informaron 57% de gastritis crónica atrófica, 38% de metaplasia intestinal y 10% de displasia en un estudio de cohorte y transversal en Colombia.^{15,26} En Venezuela, Muñoz y cols. encontraron prevalencias de 49%, 34% y 6.5%, en estas condiciones preneoplásicas respectivamente.²⁷ En nuestro estudio observamos de manera global una frecuencia de 59% de gastritis crónica atrófica, 51% de metaplasia intestinal y 13% de displasia.

Consideramos que por el número de biopsias y los sitios de toma, se obtuvo una buena-representación de las condiciones de la mucosa gástrica. Asimismo, se realizó un esfuerzo para disminuir la variabilidad intra e inter-observador y obtener un diagnóstico final de consenso.²⁰ La lectura se hizo de manera independiente y ciega para el grupo de tratamiento en ambas endoscopias.

La edad de infección ha sido considerada como un factor de riesgo para cáncer de estómago.²⁸ Se postula que la aparición de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia es un largo proceso de años o décadas.^{15,26,27} En esta población no se observaron diferencias significativas en la frecuencia de lesiones preneoplásicas entre personas de 60 años de edad o mayores con respecto a población más joven. Estos hallazgos indican que la infección por *H. pylori* ocurrió en épocas tempranas de la vida.

En nuestro medio se ha descrito la epidemiología de cáncer gástrico y los factores de riesgo asociados.²⁹⁻³¹ Sin embargo, hay pocos estudios realizados en México y otros países de América Latina que informen sobre la tasa de erradicación del *H. pylori* bajo tratamiento con antibióticos.^{32,33} Ramírez-Mayans informó una tasa de erradicación del 70% en un grupo de 20 niños con dolor abdominal y evidencia de infección por *H. pylori*.³² En este estudio encontramos excelente control de la infección a seis semanas de tratamiento en el análisis-de-intención y por-protocolo, 70% y 76% respectivamente. Esta respuesta es similar o mayor a la informada en otros países con altas tasa de infección y riesgo de cáncer gástrico.³⁴⁻³⁷

En la actualidad existe un debate sobre el posible beneficio de erradicar el *H. pylori* como una medida para prevenir el cáncer de estómago.^{34,38,39} Se considera que la infección crónica por esta bacteria tiene un riesgo atribuible para cáncer de estómago del 53 al 60%.⁴⁰ Nuestro estudio contribuye a conocer mejor la sensibilidad de esta bacteria al tratamiento con antibióticos en una población de alto riesgo. También

brinda la oportunidad, en un subsecuente análisis, de conocer la respuesta a tratamiento a largo plazo y la reversión de lesiones preneoplásicas después de eliminar el estímulo inflamatorio provocado por el *H. pylori*, tal como se ha observado en otras poblaciones.^{34,38} Si nuestros hallazgos son consistentes con estos estudios, se abre una oportunidad para el control de esta neoplasia, la cual en nuestro medio es de diagnóstico tardío y alta mortalidad.²⁹⁻³¹

La curación de *H. pylori* asociado a lesiones precursoras de cáncer gástrico, puede ser un buen modelo que ilustre cómo el control de algunas infecciones crónicas podría contribuir a la solución de un grave problema de salud pública como lo es el cáncer gástrico en México.

Agradecimientos: Agradecemos al Dr. Raúl Belmonte su invaluable ayuda en la realización de las endoscopias y a las autoridades médicas del Hospital General de Comitán, de la Secretaría de Salud por permitirnos el uso de sus instalaciones. A nuestro querido David Halperin, quien llevó el espíritu y corazón de este esfuerzo, lo recordaremos siempre con alegría. Agradecemos el financiamiento donativo RO1CA67488-04 National Cancer Institute/NIH, USA.

Referencias

1. **Parkin DM, Pisani P, Ferlay J.** Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-41.
2. **Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J.** Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999;83:18-29.
3. **Muñoz N, Franceschi S.** Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud Pública (Méx)* 1997; 39:318-30.
4. **De Stefani E, Boffetta P, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Ronco A, Mendilaharsu M.** Dietary carotenoids and risk of gastric cancer a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev* 2000;329-34.
5. **Botterweck AA, Van den Brandt PA, Goldbohm RA.** Vitamins, carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: results from a prospective study after 6.3 years of follow-up. *Cancer* 2000; 88:737-48.
6. **Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L.** *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330: 1267-71.
7. **Danesh J.** Is *Helicobacter pylori* infection a cause of gastric neoplasia? *Cancer Surveys* 1999;33:263-89.
8. **Correa P.** *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19:S37-S43.
9. **Borody TJ, Andrews P, Mancuso N, Mccauley D, Janiewicz E, Ferch N, Shortis NP, Barndl S.** *Helicobacter* reinfection in patients with cured duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1004;89:529-32.
10. **Parsonnet J, Hansen S, Rodríguez L, Gelb Ab, Wamke Ra, Jellum E, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD.** *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma.

11. **Forman D.** *Helicobacter pylori* infection and cancer. British Med Bull 1998;54:71-8.
12. **Parsonnet J, Fnedman GD, Vandersteen DP.** *Helicobacter pylori* infection and the risk for gastric carcinoma. N Engl J Med 1991;325:1127-31.
13. **Danesh J.** Is *Helicobacter pylori* infection a cause of gastric neoplasia? Cancer Surveys 1999;33:263-89.
14. **Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS.** Long-term sequel of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 1995;345:1525-8.
15. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannebaum S, Collazos T, Ruiz B.** The gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res 1990;50:4737-40.
16. **Halperin D, Mohar A.** Stomach cancer cluster in Mexico. Lancet 1988;1:1055.
17. **Guarner J, Mohar A, Parsonnet J, Halperin D.** The association of *Helicobacter pylori* with gastric cancer and preneoplastic gastric lesions in Chiapas, Mexico. Cancer 1993;71:297-301.
18. **Linstedt G, Olbe L, Kilander AF, Armbrecht U, Jagenburg R, Runsteen D, Lundberg PA.** Analytical and clinical evaluation of a radioimmunoassay for gastrin. Clin Chem 1985;31:76-82.
19. **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P.** And the Participants of the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994: Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. Am J Surg Pathol 1996; 20:1161-1181.
20. **Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, Sánchez L, Halpeñín D, Ley C, Parsonnet J.** Interobserver variability in application of the revised Sydney Classification for Gastritis. Human Pathology. 1999;30:1431-4.
21. **Pounder RE, Ng D.** The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. Alimentary Pharmacol & Therapy 1995; 9(suppl 2) 533-539.
22. **Parsonnet J.** The incidence of *Helicobacter pylori* infection. Alimen Pharmacol Ther 1995;9 (Suppl 2)45-51.
23. **The EUROGAST Study Group.** Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3,149 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut 1993; 34:1672-6.
24. **Ley C, Mohar A, Guamer J, Herrera-Goepfert R, Sanchez-Figueroa L, Halperin D, Parsonnet J.** Screening Markers for Chronic Atrophic Gastritis in Chiapas, Mexico. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001;9:1-6.
25. **You WC, Blot WJ, Li JY, Chang YS, Jin ML, Kneller R, Zhang L, Han ZX, Zeng XR, Liu WD, Zhao L, Correa P, Fraumeni JF Jr, Xu GW.** Precancerous gastric lesions in a population at high risk of stomach cancer. Cancer Res 1993;53:1317-21.
26. **Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, Tannebaum S, Collazos T, Ruiz B.** The gastric precancerous process in a high risk population: cross-sectional studies. Cancer Res 1990;50:4731-6.
27. **Muñoz N, Kato I, Peraza A, López G, Carillo E, Ramírez H, Vivas J, Denis C, Sánchez V, Anadrade O, Buiatti E, Oliver W.** Prevalence of precancerous lesions of the stomach in Venezuela. Cancer Epidemiol Biomed Prev 1996;5:41-6.
28. **Blaser MJ, Chyous PH, Nomura A.** Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer and duodenal ulcer risk. Cancer Res 1995;55:562-5.
29. **López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ward MH, Bravo-Alvarado J, Ramírez-Espitia A.** Nutrient intake and gastric cancer in Mexico. Int J Cancer 1999;83:601-5.
30. **Mohar A, Suchil L, Hernández A, Podolsky I, Herrera R, Mora T.** Intestinal type: diffuse type ratio of gastric carcinoma in a Mexican population. J Ex Clin Cancer Res. 1997;16:1-6
31. **López-Carrillo L, Hernández-Ávila M, Dubrow WR.** Chili-pepper consumption and gastric cancer in Mexico. A case-control study. Amer J Epidemiol 1994;3:263-71.
32. **Ramírez-Mayans J, Zamora-Dávila E, Cervantes-Bustamante R, Mata-Rivera N.** Cyervides-García CI, Cuevas-Schacht F, Sosa de Martínez MC. Eradication of *H. pylori* in patients with recurrent abdominal pain using a triple therapy drug treatment. Rev Gastroenterol Mex 1996;4:310-3.
33. **López-Vida Y, Rangel-Frausto S, Calva JJ.** Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in an infectious disease referral center. Rev Invest Clin 1998;50:19-24.
34. **Correa P, Fontham ETH, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al.** Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and ant- *Helicobacter pylori* therapy. J Natl Cancer Inst 2000;92:1881-8.
35. **Buiatti E, Muñoz N, Vivas J, Cano E, Peraza S, Carrillo E, Castro D, San chez V, Andrade O, Benz M, Sanjosé S, Oliver W.** Difficulty in eradicating *Helicobacter pylori* in a population at high risk for stomach cancer in Venezuela. Cancer Causes Control 1994;5:249-54.
36. **Ramírez-Ramos A, Gilman RH, León-Barua R, Recavarren-Arce S, Watanabe J, Salazar G, et al.** Rapid recurrence of *Helicobacter pylori* infection in Peruvian patients after successful eradication. Gastrointestinal Physiology Working Group of the Universidad Peruana Cayetano Heredia and the Johns Hopkins University. Clin Infect Dis 1997;25:1027-31.
37. **Mitchell HM, Hu P, Chi Y, Chen MH, Li YY, Hazell SI.** A low rate of reinfection following effective therapy against *Helicobacter pylori* in a developing nation (China) Gastroenterology 1998;114:256-61.
38. **Sung JJY, Lin SR, Ching JL, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al.** Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: A prospective, randomized study. Gastroenterology 2000;119:7-14.
39. **Forbes GM, Warren JR, Giaser ME, Cullen DJE, Marshall BJ, Collins BJ.** Long term follow-up of gastric histology after *H. pylori* eradication. J Gastroenterol Hepatol 1996;11:670-3.
40. **Parkin DM, Pisani P, Muñoz N, Ferlay J.** The global health burden of infection associated cancers. Cancer Surveys 1999;33:5-33.