



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Risco de adenocarcinoma gástrico en
pacientes infectados por *Helicobacter
Pylori***

**Riesgo de adenocarcinoma gástrico en
pacientes infectados por *Helicobacter
Pylori***

**Risk of gastric adenocarcinoma in patients
infected with *Helicobacter Pylori***

Autora: Celia Pérez Martínez

Titor: Juan Enrique Domínguez Muñoz

Cotitor: Fernando Macías García

Departamento: Servicio del Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Santiago de Compostela

Convocatoria: Xuño 2021

INDICE

1. Introducción	7
1.1. Epidemiología del cáncer gástrico	7
1.2. Clínica, diagnóstico y tratamiento	7
1.3. Pronóstico	8
1.4. Factores de riesgo	8
1.4.1. <i>Helicobacter Pylori</i>	9
1.4.2. Otros	9
1.5. Prevención	10
1.6. Objetivo	11
2. Material y métodos	12
2.1. Fuentes y estrategia de búsqueda	12
2.2. Selección de estudios	12
2.3. Extracción de datos	12
2.4. Valoración de calidad	13
3. Resultados	14
3.1. Resultados de la búsqueda sistemática	14
3.2. Características de los estudios	15
3.3. Prevalencia de <i>Helicobacter Pylori</i> : síntesis cualitativa	16
3.4. Riesgo de adenocarcinoma asociado a <i>Helicobacter Pylori</i> : síntesis cualitativa.....	17
3.4.1. Riesgo de adenocarcinoma gástrico	17
3.4.2. Riesgo de adenocarcinoma gástrico distal	19
3.5. Otros factores de riesgo: síntesis cualitativa	19
3.5.1. Variantes CagA+ y VacA+	19
3.5.2. Tabaco	20

3.5.3. Pepsinógeno y otros factores	21
3.5.4. Otros virus	21
3.6. Erradicación	21
4. Discusión	23
5. Conclusión	25
6. Bibliografía	26

ANEXO DE TABLAS

Resumen

Objetivo: El adenocarcinoma gástrico es un tumor frecuente a nivel mundial y entre los factores que se relacionan con su etiología se encuentra un microorganismo, *Helicobacter Pylori*. El objetivo de este estudio es analizar la prevalencia de dicho microorganismo y valorar la relación entre la infección y el riesgo de adenocarcinoma gástrico. Secundariamente, se analizará el papel de la erradicación y otros factores de riesgo como el consumo de tabaco e infecciones por otros microorganismos.

Material y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura existente entre 1991 y abril de 2021, mediante una búsqueda en la base de datos electrónica Medline. Se incluyeron estudios realizados en humanos que reportasen datos de prevalencia de la infección y/o medidas de riesgo. Además se recogieron datos de erradicación y de otros factores de riesgo.

Resultado: Se incluyeron en este estudio 59 publicaciones y todas ellas formaron parte de la síntesis cualitativa. La mayoría de estudios mostraron relación entre la presencia de la infección por *Helicobacter Pylori* y el aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico. Se encuentra un aumento de riesgo mayor en aquellos pacientes que presentan cepas de la bacteria CagA+ o si presentan las variantes i1 y d1 de la citotoxina VacA. Entre los factores de riesgo estudiados, se encuentran resultados contradictorios entre el consumo de tabaco y el aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico, debido a que la mayoría de estudios no encuentran relación y una minoría si encuentra aumento de riesgo.

Conclusión: La infección por *Helicobacter Pylori* es una patología con una alta prevalencia a nivel mundial y se relaciona con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. Otros factores como las cepas de la infección o factores del huésped pueden influir en el proceso de carcinogénesis y son necesarios estudios más específicos para mejorar las estrategias de prevención.

Palabras clave: Adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma gástrico distal, adenocarcinoma gástrico no cardial, non-cardias gastric cancer, tipo difuso, tipo intestinal, VacA+,CagA+, tabaco, *Helicobacter pylori*.

Resumo

Obxectivo: O adenocarcinoma gástrico é un tumor frecuente a nivel mundial e entre os factores que se relacionan coa súa etioloxía encóntrase un factor infeccioso, *Helicobacter Pylori*. O obxectivo deste estudo é analizar a prevalencia de dito microorganismo e valorar a relación entre a presenza da infección e o risco de adenocarcinoma gástrico. Como obxectivo secundario, realizarase unha análise do papel da erradicación da infección e outros factores de risco entre os que se inclúe o consumo de tabaco e a presenza doutros microorganismos.

Material e métodos: Realizouse unha revisión sistemática da literatura existente entre 1991 e abril de 2021, mediante unha búsqueda na base de datos electrónica Medline. Incluíronse estudos realizados en humanos que reportasen datos da prevalencia da infección e/ou medidas de risco. Ademais recolléronse se se atopaban dispoñibles datos de erradicación e de outros factores de risco.

Resultado: Incluíronse neste estudo cincuenta e nove publicacións e todas elas forman parte da síntese cualitativa. A maioría de estudos mostraron relación entre a presenza da infección por *Helicobacter Pylori* e o aumento de risco de adenocarcinoma gástrico. Encontrase un aumento de risco maior naqueles pacientes que presentan cepas da bacteria CagA+ e tamén se presentan as variantes i1 e d1 da citotoxina VacA. Entre os factores de risco estudados, encóntranse resultados contraditorios entre o consumo de tabaco e o aumento de adenocarcinoma gástrico, debido a que a maioría de estudos non encontran relación e unha minoría si encontra aumento do risco.

Conclusión: A infección por *Helicobacter Pylori* é unha patoloxía cunha alta prevalencia a nivel mundial e relacionase coa aparición de adenocarcinoma gástrico. Outros factores como as cepas da infección ou factores do hóspede poden influír no proceso de carcinóxese e son necesarios estudos máis específicos para mellorar as estratexias de prevención.

Palabras chave: Adenocarcinoma gástrico, adenocarcinoma gástrico distal, non-cardias gastric cancer, tipo difuso, tipo intestinal, VacA+,CagA+, tabaco, *Helicobacter pylori*.

Abstract

Objective: Gastric adenocarcinoma is a common tumor worldwide and between factors related to its etiology are an infectious factor, *Helicobacter Pylori*. The objective of this study is to analyze the prevalence of this microorganism, to assess the relationship between the presence of infection and the risk of gastric adenocarcinoma. Secondaryly, the role of infection eradication and other risk factors including tobacco use and the presence of other microorganisms will be analysed.

Material and methods: A systematic review of the existing literature was carried out between 1991 and April 2021, through a search in the Medline electronic database. Human studies reporting infection prevalence data and/or risk measures were included. In addition, eradication data and other risk factors were collected, if available.

Result: Fifty-nine publications were included in this study and all of them were part of qualitative synthesis. Most studies showed a link between the presence of *Helicobacter Pylori* infection and the increased risk of gastric adenocarcinoma. An increased risk is found in patients who have strains of the bacterium CagA⁺ and also if they have variants i1 and d1 of cytotoxin VacA. Among the risk factors studied are conflicting results between tobacco use and increased risk of gastric adenocarcinoma, because most studies are unrelated and a minority find increased risk.

Conclusion: *Helicobacter Pylori* infection is a pathology with a high prevalence worldwide and is related to the development of gastric adenocarcinoma. Other factors such as infection strains or host factors may influence the carcinogenesis process and more specific studies are needed to improve prevention strategies.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, distal gastric adenocarcinoma, non-cardias gastric cancer, diffuse type, intestinal type, VacA⁺, CagA⁺, tobacco, *Helicobacter pylori*.

1. Introducción

Las neoplasias constituyen a día de hoy, junto con la patología cardiovascular, una de las causas más importantes de morbimortalidad a nivel mundial. Según los datos de GLOBOCAN 2018, el cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuente a nivel mundial (1). A pesar de que ha disminuido su incidencia global en la última década, la mortalidad sigue siendo elevada, debido en gran medida a su diagnóstico tardío. Como consecuencia, durante años se han estudiado diferentes factores, desde dietéticos hasta infecciosos, con el fin de determinar los factores de riesgo más importantes y buscar estrategias de prevención para evitar el desarrollo de la tercera neoplasia a nivel mundial en cuanto a mortalidad (1).

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

Dentro de los tumores de estómago nos encontramos diferentes subtipos histológicos. Los más frecuentes son los adenocarcinomas gástricos, que constituyen un 95% de las neoplasias gástricas, seguidos de los linfomas MALT. Los adenocarcinomas se clasificaron en tumores proximales (de cardias y de la unión gastroesofágica) y tumores distales según su localización anatómica. La etiología de los tumores de cardias no está clara y existen numerosos estudios que buscan analizar factores relacionados, entre los que destaca la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y factores dietéticos. Por otro lado el adenocarcinoma distal se relaciona con la infección por *Helicobacter Pylori* y la presencia de gastritis. Se subdivide a su vez según la clasificación de Lauren en tumores diferenciados o de tipo intestinal y en tumores indiferenciados o difusos. Este segundo tipo es de peor pronóstico y se caracteriza por una mayor incidencia en jóvenes (2).

El riesgo de desarrollar un tumor gástrico a lo largo de la vida varía según el sexo, siendo mayor en varones (1). Las regiones con mayor incidencia a nivel mundial son Asia y América del Sur. A pesar de la tendencia a disminuir del adenocarcinoma gástrico distal, su incidencia sigue siendo el doble que la incidencia del adenocarcinoma de cardias (1).

A nivel mundial la incidencia de cáncer gástrico sigue una tendencia descendente. Entre los factores que explican este proceso destacan las terapias de erradicación de *Helicobacter Pylori* y cambios en hábitos dietéticos, como un mayor consumo de frutas y verduras o un descenso en el consumo de tabaco. Por su parte, la incidencia de cáncer gástrico de cardias ha aumentado paralelamente a este aumento de erradicación.

1.2. CLÍNICA DEL CÁNCER GÁSTRICO, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La patología maligna gástrica se caracteriza por la falta de síntomas en etapas iniciales. Incluso en etapas avanzadas, las manifestaciones clínicas pueden ser inespecíficas y comunes a muchas otras enfermedades. Puede aparecer dolor epigástrico y dispepsia, junto con un síndrome general que incluye astenia, anorexia y pérdida de peso. En general toda esta sintomatología es inespecífica y común a otras muchas patologías.

Si sospechamos la existencia de una neoplasia gástrica la prueba complementaria de elección y patrón de referencia es la endoscopia digestiva alta, que permitirá la toma de biopsias

para la clasificación histológica del tumor. Los marcadores tumorales no han demostrado su utilidad en el diagnóstico de esta neoplasia y las alteraciones analíticas no son específicas.

Una vez hemos realizado el diagnóstico de adenocarcinoma gástrico en base a los hallazgos endoscópicos y a la biopsia es necesario estadificar el tumor. El sistema empleado para este proceso es el sistema TNM, que permite clasificar los tumores en diferentes estadios según los siguientes parámetro: **T** describe el tamaño del tumor original (primario) y si ha invadido el tejido cercano, **N** describe los ganglios linfáticos cercanos (regionales) que están afectados, **M** describe metástasis distantes (diseminación del cáncer de una parte del cuerpo a otra). En el caso del cáncer gástrico, la T y la N deben ser valoradas preferentemente mediante ecoendoscopia que nos permitirá valorar la infiltración en profundidad y valorar si existe afectación de adenopatías locorregionales. Además también está indicada la realización de TC que nos permitirá valorar la presencia de metástasis a distancia (M).

En cuanto al tratamiento, se establecerá en base al estadio tumoral y al estado funcional del paciente, valorable mediante la escala de Karnofsky o la escala ECOG. En aquellos tumores localizados el tratamiento de elección es la cirugía. En los últimos años se han desarrollado técnicas mínimamente invasivas endoscópicas como es el caso de la disección submucosa endoscópica que permite tratar adenocarcinomas sin ulceración en estadios precoces (3). En el caso de tumores que no pueden ser tratados con estas técnicas, el tratamiento de con mejores resultados es la cirugía con linfadenectomía D2. En algunas ocasiones, se puede optar por un tratamiento posterior con quimioterapia (3) con el fin de evitar recidivas precoces. Para los tumores localmente avanzados podremos optar por terapias coadyuvantes y después reevaluar y para los estadios avanzados y metastásicos el tratamiento será paliativo.

1.3. PRONÓSTICO

En los últimos años el pronóstico del cáncer gástrico ha mejorado levemente gracias a una detección más precoz y al desarrollo de diferentes tratamientos quirúrgicos y quimioterápicos. A pesar de este nuevo enfoque terapéutico la supervivencia global a 5 años es del 31% en Estados Unidos y esta baja supervivencia se debe a que muchos de los pacientes presentan diseminación metastásica al diagnóstico. En el caso de pacientes diagnosticados en estadios más precoces, sin presencia de metástasis, la supervivencia aumenta hasta un 67% a los 5 años (2). Este aumento de supervivencia es máximo pacientes que presentan estadios IA y IB al momento de la cirugía (supervivencia a los 5 años del 94% y 88% respectivamente) y existe un descenso importante de la tasa de supervivencia en el estadio IIC (supervivencia a los 5 años del 18%) (2).

1.4. FACTORES DE RIESGO

La etiología del adenocarcinoma gástrico es multifactorial. Existen factores genéticos y factores ambientales. Dentro de los factores ambientales cabe destacar la infección por *Helicobacter Pylori*, que da lugar a gastritis crónica y posterior atrofia, a partir de la cual puede aparecer displasia y culminar con el desarrollo de adenocarcinoma invasivo (4). También se observa un aumento del riesgo de desarrollo de neoplasia en pacientes con historia familiar de neoplasias gástricas, en pacientes con anemia perniciosa y en pacientes con antecedentes de cirugías gástricas por patología benigna tras 15 años de la operación. Además existe mayor

riesgo en pacientes de más de 45 años, en varones, en fumadores y en personas que consumen una gran cantidad de sal (5).

1.4.1. *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es un microorganismo gram negativo con una alta prevalencia a nivel mundial. En España afecta aproximadamente a la mitad de la población (6) y es causa de un amplio espectro de patologías a nivel gastroduodenal. Dentro de estas múltiples patologías podemos encontrarnos desde gastritis agudas o crónicas hasta enfermedades extradigestivas como la anemia ferropénica, o neoplasias malignas como los linfomas MALT o el adenocarcinoma gástrico.

El proceso por el cual un agente infeccioso acaba produciendo una neoplasia invasiva se explica mediante una cascada de lesiones precancerosas, estudiada por Correa et al. (4). El paso inicial consiste en una inflamación crónica producida por la infección, que vendrá seguida de atrofia (metaplásica, con sustitución del epitelio glandular normal por un fenotipo intestinal, o no metaplásica donde la pérdida glandular es sustituida por fibrosis). A partir de este momento puede aparecer displasia, que inicialmente será de bajo grado y que finalmente pasará a ser de alto grado (o carcinoma in situ). A partir de este punto, aparecerá el carcinoma invasivo, que se caracteriza por su penetración a de las capas histológicas de la pared gástrica.

La inflamación que provoca este microorganismo involucra tanto a la inmunidad innata como la adaptativa. Inicialmente existe una gran inflamación, que tiende a descender a medida que la cascada de procesos avanza (4). Uno de los factores importantes en este proceso es la virulencia de la cepa de *Helicobacter Pylori*. Las cepas con CagA+ vacA i1d1 se relacionan con mayor presencia de lesiones precancerosas y se asocian a mayor riesgo de neoplasias de estómago.

Algunos autores han estudiado también la relación de otros virus con esta patología. Existen varios estudios que relacionan al virus de Epstein Barr con el desarrollo de este tumor pero no existe evidencia suficiente en el momento actual para establecer una relación causal.

1.4.2. *Otros factores*

Además de los agentes infecciosos, también se han estudiado otros factores que podrían estar relacionados con el desarrollo de las neoplasias gástricas. Entre esos factores se incluye una dieta rica en carnes asadas, un bajo consumo de frutas y verduras, un alto consumo de sal, los antecedentes familiares de patología maligna gástrica y el consumo de tóxicos como el alcohol o el tabaco. En cuanto a los antecedentes familiares, aproximadamente un 10% de los tumores muestran una agregación en familias. Dentro de las mutaciones familiares conocidas se encuentran las alteraciones en el gen de la cadherina 1, que favorecen la aparición de adenocarcinoma gástrico difuso (3), que suele aparecer en personas más jóvenes y tiene un pronóstico nefasto.

1.5. PREVENCIÓN

La existencia de factores de riesgo conocidos para el desarrollo de esta neoplasia da lugar a una búsqueda de estrategias de prevención entre las cuales se encuentra la erradicación de *Helicobacter Pylori*. Para que un tratamiento se considere erradicador, debe ser capaz de eliminar la infección en un 90% o más de los pacientes tratados (6). Hoy en día las pautas cuádruples son de elección en primera línea, tanto la terapia cuádruple concomitante, que incluye un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y metronidazol durante 14 días, como la terapia cuádruple con bismuto, que incluye un inhibidor de la bomba de protones, bismuto, tetraciclina y metronidazol durante 10 días. Es esencial insistir en el cumplimiento terapéutico, tanto para asegurar la eficacia de ambos tratamientos como para minimizar el riesgo de desarrollo de resistencias antibióticas.

En la III conferencia de Consenso sobre la infección de *Helicobacter Pylori* (7) se recogen una serie de indicaciones para testar la presencia de la infección (15 recomendaciones) entre las que se incluyen pacientes con resección de cáncer gástrico para disminuir el riesgo de recidiva, pacientes con atrofia mucosa gástrica o metaplasia intestinal y familiares de primer grado de pacientes con neoplasia gástrica (7). En el momento actual una vez un paciente es diagnosticado de la infección por *Helicobacter Pylori* está indicado pautar un tratamiento erradicador, ya que está considerado un carcinógeno de tipo I por la OMS (8).

Existen por tanto unas recomendaciones claras para testar y erradicar la infección en ciertos subgrupos de pacientes, pero la detección y erradicación sistemática de *Helicobacter Pylori* en la población general presenta cierta controversia. La erradicación sistemática de esta bacteria daría lugar a un descenso en la incidencia de adenocarcinoma gástrico y además se realizaría mediante un tratamiento oral con una pauta de 14 o 10 días de forma ambulatoria. Teniendo en cuenta la gran prevalencia mundial de la infección, esto conllevaría un gran coste económico y además conllevaría el uso de millones de antibióticos, con lo cual se produciría un gran aumento de resistencias microbianas y un gran número de reacciones adversas derivadas de la toma del tratamiento como reacciones anafilácticas, infecciones por *Clostridium difficile* o candidiasis (9).

Otra posible estrategia de prevención sería la vacunación. Idealmente la vacuna para este microorganismo debería administrarse en edad pediátrica y de forma precoz ya que es el momento en el cual se producen la mayoría de infecciones. Existe controversia en cuanto a su utilización sistemática debido a que algunas evidencias científicas indican que la infección podría proteger de ciertas patologías como la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el cáncer esofágico (10). En el momento actual no existe ninguna vacuna aprobada en Europa contra este microorganismo pero sí existe un estudio en fase III realizado en China (11) cuyos resultados se publicaron en 2015 y en el cual se administraba una vacuna oral. Esta vacuna reportaba una disminución de la adquisición de la infección del 71.8% al año de la vacunación, comparado con placebo. Se realizó seguimiento durante dos años y se encontró que la protección bajaba hasta el 55%. A pesar de estos resultados prometedores se interrumpió el desarrollo de la vacuna.

En cuanto al resto de factores de riesgo modificables, sería recomendable una dieta rica en frutas y verduras, evitar el consumo excesivo de carnes asadas o ahumadas y evitar el tabaco y el consumo de alcohol.

1.6. OBJETIVO

El objetivo de esta investigación es analizar la relación existente entre la infección por *Helicobacter Pylori* y la incidencia de adenocarcinoma gástrico. Secundariamente se analizará el papel de la erradicación en la prevención de dicha neoplasia. También se analizarán otros factores de riesgo entre los que se incluyen las variantes de *Helicobacter Pylori* CagA+ y VacA+, el hábito tabáquico, los niveles de pepsinógeno en suero y la presencia de otros virus. Para ello se llevará a cabo una revisión sistemática de la bibliografía existente desde 1991 hasta abril de 2021.

2. Material y métodos

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada desde 1991 hasta el momento actual. El objetivo de dicha revisión consiste en recoger la evidencia científica disponible sobre la relación de la infección por *Helicobacter Pylori* con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y con otros posibles factores relacionados. Para su elaboración se emplearon las recomendaciones de la guía PRISMA (12,13).

2.1. FUENTES Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

En esta revisión se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos electrónica PubMed, revisando artículos publicados desde 1991 hasta abril de 2021. Se realizó una búsqueda inicial basada en términos MeSH, y la búsqueda final fue resultado de la combinación de dichos términos. Solamente se revisaron artículos publicados en inglés o en castellano. Una vez realizada esa primera búsqueda, los resultados fueron cribados por título y resumen. Se seleccionaron los artículos de interés para el objetivo del estudio y fueron leídos de forma completa. Finalmente se incluyeron en la revisión sistemática aquellas publicaciones que cumplieron criterios de inclusión. Se realizó una búsqueda manual de artículos de interés entre las referencias de los artículos seleccionados para la revisión.

La estrategia de búsqueda empleada fue la siguiente:

((*Helicobacter pylori*)[Mesh]) AND "Stomach Neoplasms"[Mesh] AND "Adenocarcinoma"[Mesh]

2.2. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se seleccionaron estudios epidemiológicos de riesgo (en su mayoría estudios de casos y controles y estudios transversales) que recogieran datos sobre incidencia de adenocarcinoma gástrico y/o prevalencia de *Helicobacter Pylori*. Se incluyeron solamente estudios realizados en humanos, sin tener en cuenta sexo o localización y excluyendo aquellos realizados exclusivamente en población pediátrica o con tamaños muestrales pequeños (n menor de 30). Se excluyeron estudios in vitro, en líneas celulares o en animales y aquellos empleados para comparar efectividad de técnicas diagnósticas. Los artículos fueron seleccionados también según la localización tumoral, excluyendo estudios que solo aportaran datos de adenocarcinoma de cardias o de unión gastroesofágica e incluyendo aquellos que recogieran datos sobre adenocarcinoma gástrico (confirmado su diagnóstico histopatológico mediante biopsia). Se incluyeron exclusivamente artículos originales, quedando excluidas cartas, artículos de opinión, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas y metaanálisis.

2.3. RECOGIDA DE DATOS

De los estudios incluidos en la revisión sistemática se recogieron los datos disponibles y de interés para la revisión siempre que estuvieran disponibles: primer autor, año de publicación, diseño del estudio, país de realización, número de participantes, distribución por edad y sexo de dichos participantes, incidencia de adenocarcinoma gástrico distal, prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori*, cepa de *Helicobacter Pylori* y método de diagnóstico de la infección.

A mayores se recogieron datos sobre la presencia de otros virus y otros factores de riesgo como el hábito tabáquico o los niveles de pepsinógeno en suero.

2.4. VALORACIÓN DE CALIDAD

Para la valoración de la calidad de los estudios se empleó la escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudios observacionales de cohortes y de casos y controles. Esta escala permite valorar la calidad de los estudios basándose en una serie de apartados que incluyen la selección de los pacientes, la comparabilidad de los grupos y la exposición (en estudios de casos y controles) o el desenlace (en los estudios de cohortes). Aquellos estudios con una puntuación menor de 7 tienen un alto riesgo de sesgos mientras que los que son puntuados con 7 puntos o más tienen un bajo riesgo de sesgos. Para los estudios transversales se empleó la escala de Newcastle-Ottawa modificada, que permite otorgar un máximo de 10 puntos. Esta escala clasifica los estudios que obtienen 7 o más puntos como buenos o muy buenos estudios.

3. Resultados

3.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

La búsqueda sistemática se realizó siguiendo el diagrama de flujo mostrado en la Figura 1.

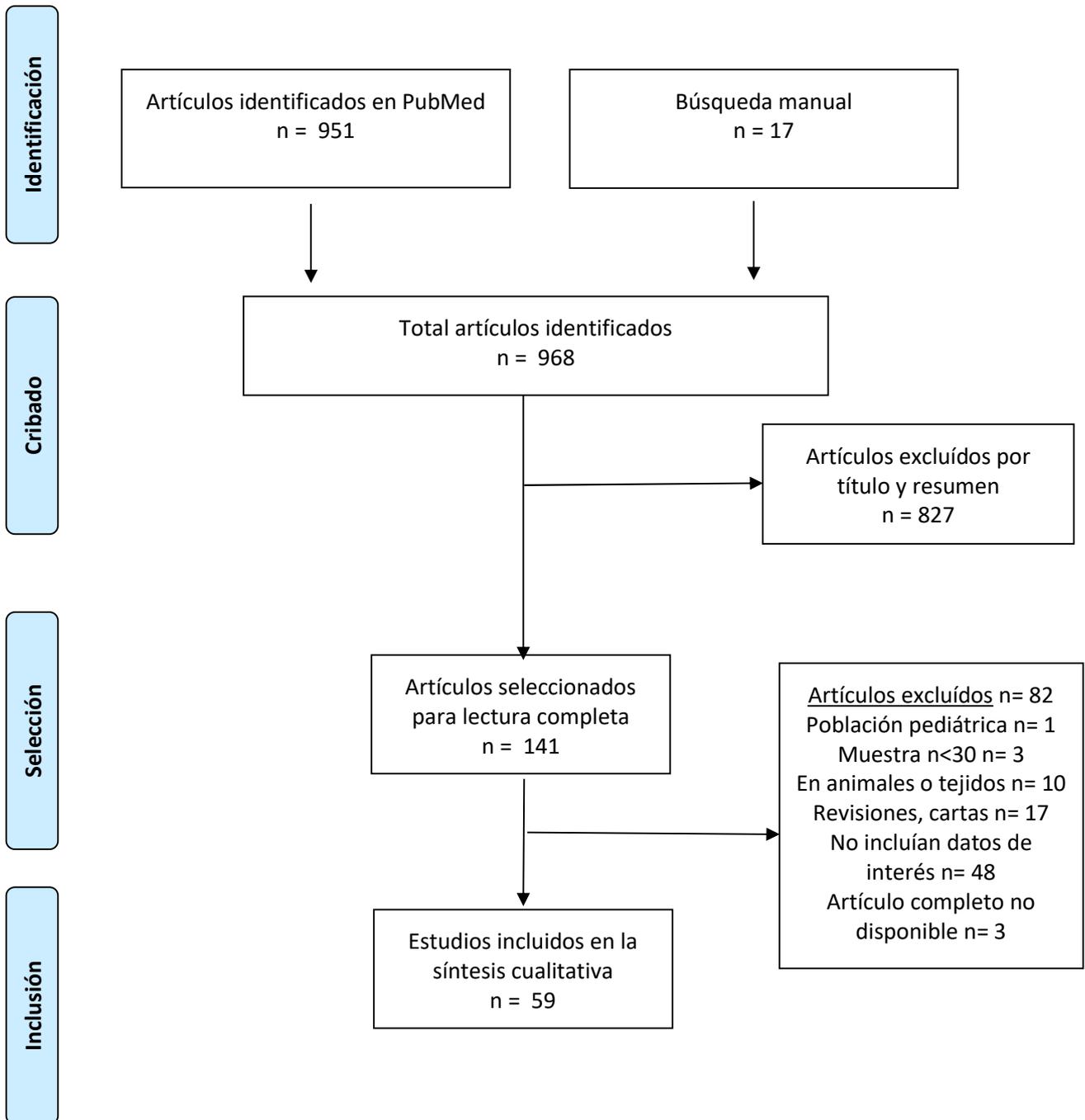


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda

Se identificaron 951 artículos según la búsqueda realizada en la base de datos electrónica Pubmed. Solo se revisaron aquellos artículos publicados en inglés o en castellano. Se realizó un cribado inicial por título y resumen, seleccionándose de esta búsqueda 124 artículos para su lectura completa. Una vez seleccionados los artículos para su lectura completa, se revisó manualmente su bibliografía y se identificaron 17 artículos de interés. Finalmente entre ambas búsquedas se seleccionaron 141 artículos para su lectura completa. Se excluyeron 82 artículos que no cumplieron criterios de inclusión o que no aportaron información relevante para el objetivo del estudio. Finalmente fueron incluidos en la síntesis cualitativa 59 artículos. Algunos estudios se refieren al adenocarcinoma gástrico como adenocarcinoma gástrico en global, mientras que otros especifican que recogen datos de adenocarcinoma gástrico distal. De cara a la realización de esta investigación se analizarán por separados los estudios que emplean cada denominación, pero entendiendo que no son conceptos diferentes

3.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

Existe gran heterogeneidad entre estudios en cuanto a tamaño muestral, factores analizados, medidas de asociación y riesgo y resultados.

En el apartado de ANEXO se incluyen las tablas 1,2 y 3 que resumen la información relevante de los 59 artículos incluidos. La Tabla 1 incluye información de aquellos artículos que reportaron solamente prevalencia de infección sin medidas de asociación y riesgo. Se incluye el nombre del primer autor, el año de publicación, el país de realización, el diseño del estudio, el tamaño muestral, la edad media de los participantes, la distribución por sexo, la prevalencia de *Helicobacter Pylori*, el método empleado para el diagnóstico de la infección y la valoración en la escala de Newcastle-Ottawa (NOS). La Tabla 2 incluye los artículos que reportaron medidas de asociación y riesgo y recoge dichas medidas y los mismos parámetros que la Tabla 1. La Tabla 3 recoge los estudios que incluyeron otros factores de riesgo, como el consumo de tabaco y las medidas de asociación si se encontraban disponibles. Todos los artículos fueron publicados entre 1991 y 2020. La gran mayoría están publicados en inglés. En cuanto al lugar de publicación 25 fueron publicados en Asia (la mayoría en Japón, Taiwan, Irán y Corea); 16 en América (11 en Estados Unidos y 5 en Brasil); 15 en Europa (la mayoría en Alemania y países nórdicos), 2 fueron publicados en Turquía y uno en Libia. Dos de los artículos publicados en Europa fueron realizados en España (14,15) y otra de las publicaciones europeas (16) pertenece al estudio EPIC-EURGAST, en el cual participan nueve países de la zona mediterránea entre los que se incluye España.

Todos los artículos son observacionales. Más de la mitad son estudios de casos y controles (38), un total de 15 son artículos transversales y 6 son artículos de cohortes.

El tamaño muestral de los estudios varía ampliamente entre 40 participantes y 371813. En cuanto a la distribución por sexos, la mayoría de artículos presenta un mayor porcentaje de varones. De todos ellos, 40 estudios incluyen datos sobre aumento del riesgo en forma de OR, RR, HR o aumento de incidencia. Diecinueve publicaciones incluyen solo datos de prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori*. Solo un artículo contiene información sobre la presencia de otros virus (Virus de Epstein-Barr). De los 59 artículos, 19 incluyen información sobre las cepas de *Helicobacter Pylori CagA+*. Cuatro artículos contienen información en relación a la erradicación de la infección.

Existe mucha variabilidad en los métodos de diagnóstico de la infección. Se emplea un solo método en 39 estudios. En 22 de ellos se emplea la serología IgG, en 21 mediante el método ELISA y en 1 mediante inmunoensayo HM-CAP. El examen histológico mediante hematoxilina-eosina (H&E) y/o tinción de Giemsa y/o tricrómico de Masson se emplea en 8 artículos. En un artículo se emplea el examen histológico mediante microscopio de fluorescencia e inmunohistoquímica. En cinco estudios se emplea PCR para la detección del microorganismo; en dos se emplea el test rápido de ureasa y en uno el test de aliento.

En los 20 restantes se emplean combinaciones de diferentes métodos, siendo lo más frecuente la combinación de test rápido de la ureasa y examen histológico (cinco estudios) y test rápido de la ureasa, examen histológico y serología IgG (cuatro estudios). En un único estudio se emplean más de tres métodos (17), incluyéndose pacientes diagnosticados de la infección mediante test rápido de la ureasa, antígeno en heces, test del aliento, pacientes con prescripción de régimen de tratamiento y códigos administrativos.

En cuanto a la calidad de los estudios, un 71% fueron puntuados con 7 o más puntos en la escala de Newcastle-Ottawa y presentan por tanto bajo riesgo de sesgos.

3.3. PREVALENCIA DE *HELICOBACTER PYLORI*: SÍNTESIS CUALITATIVA

Dentro de los 59 artículos revisados, 2 fueron realizados en pacientes seleccionados con infección por *Helicobacter Pylori*, y por tanto con una prevalencia de infección del 100% (17,18). Un artículo solo incluía datos sobre el aumento de riesgo, sin datos de prevalencia (19).

Dentro de los 56 artículos restantes, la mayor prevalencia fue la reportada por Chung et al. (20). Este autor reporta una prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori* del 98% en pacientes con cáncer gástrico en el Sureste Asiático, medido mediante el test del aliento con ¹⁴C-urea. La menor prevalencia de la infección fue la reportada Cheong et al (21), de un 4.5% en pacientes con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso. La segunda menor prevalencia es la registrada por Zhang et al (22), que reporta en los controles de su estudio una prevalencia de infección del 4.8%.

La tercera menor prevalencia de infección es la reportada en un estudio realizado en pacientes con cáncer gástrico en Sri Lanka (23). Solo un 21% de los enfermos presentaba infección por este microorganismo. El método de detección en este caso fueron las tinciones de Giemsa y hematoxilina-eosina de las biopsias de la neoplasia.

Según el diseño de los estudios, algunos incluyen la prevalencia global de la población a estudio y otros la incluyen directamente en relación a los subgrupos dentro del estudio. De los 58 artículos, 21 incluyen la prevalencia global. Si excluimos los dos artículos con prevalencia del 100% (17,18), la prevalencia global varía entre un 21% (23) y un 98% (20). Si excluimos estos dos artículos, la prevalencia global en los 17 artículos restantes varía entre un 38.5% (24) y un 87% (25). Nguyen et al (24) reporta una prevalencia global del 38.5% teniendo en cuenta el resultado del primer test realizado a los pacientes. Si se tiene en cuenta el resultado al realizar dos pruebas, la prevalencia aumentaría hasta un 45.9 %. Si tomamos ese valor como referencia, en vez de 38.5% inicial, la prevalencia global pasaría a tener en el límite inferior una prevalencia del 48.0% (26).

3.4. RIESGO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO ASOCIADO A *HELICOBACTER PYLORI*: SÍNTESIS CUALITATIVA

Un total de 40 artículos incluyeron además de la prevalencia, medidas de asociación y riesgo. 33 en forma de OR, 2 en forma de RR, 2 en forma de HR y 3 en forma de incidencia.

Dentro de los artículos que incluyen datos de riesgo en forma de Odds ratio, en 24 de ellos se analiza el riesgo global de adenocarcinoma gástrico asociado a *Helicobacter Pylori*; en 15 se analiza el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal asociado a la infección y en un menor porcentaje de artículos se analiza el riesgo teniendo en cuenta la clasificación de Lauren y los subtipos intestinal y difuso. De cara al análisis de riesgo de adenocarcinoma gástrico, lo dividiremos en dos apartados por la terminología empleada en los estudios: adenocarcinoma gástrico y adenocarcinoma gástrico distal, teniendo en cuenta que no son entidades distintas.

3.4.1. Riesgo de adenocarcinoma gástrico

En total de los 24 artículos que contienen datos sobre el riesgo de adenocarcinoma gástrico medido como Odds ratio, 18 de ellos muestran un aumento del riesgo asociado a la infección (14,16,19,22,27-41) estadísticamente significativo. La OR más alta es la que presenta Masuda et al (35). En este estudio, realizado en población menor de 40 años la OR calculada en pacientes de dicha edad con *Helicobacter Pylori* positivo es: OR=13.69 (95%CI 5.11-36.71). El segundo estudio con mayor riesgo es el publicado por Zhang et al. (22), OR = 11.2 (95%CI 2.5-50.3). En cuanto al estudio que establece menor riesgo, es el publicado por Chuang et al. (27), OR= 1.88, (95% CI 1.05-3.35).

A mayores Holleczek et al. (26) encontró asociación entre la infección y el desarrollo de neoplasia, HR= 3.01, (95% CI: 1.43-6.35). Este estudio contó con un total de 9940 participantes y forma parte del estudio poblacional ESTHER. Contituye el segundo estudio con mayor número de participantes y tiene una puntuación de 9 en la escala de calidad de New-Castle Ottawa.

Uno de los estudios analizó el riesgo asociado a las diferentes cepas de la bacteria (33). La cepas se clasificaron en tres tipos, siendo el tipo I cepas muy virulentas; el tipo II cepas intermedias y el tipo III cepas poco virulentas. El resultado obtenido fue: OR=1.2 para cepas muy virulentas; OR=2.0 para cepas intermedias y OR=0.2 para cepas poco virulentas. Por tanto existe evidencia de la influencia de las distintas cepas de la bacteria en el proceso de carcinogénesis.

Simán et al. (38) encontró inicialmente relación estadísticamente significativa entre la infección y el desarrollo de adenocarcinoma gástrico: OR=5.0 (95% CI 2.2-11.5). Durante el análisis de los datos se consideró que la gastrectomía parcial entre 5 y 36 años antes podría actuar como factor de confusión. Se excluyeron esos pacientes del análisis y se obtuvo un menor riesgo de adenocarcinoma gástrico, pero continuó siendo un riesgo importante y estadísticamente significativo: OR=3.9 (95%CI, 1.7-9.2).

Por otro lado, Shin et al. (42); Kim et al (43) y Blaser et al (44) establecen OR=1.06; OR=1.39 y OR= 2.14 respectivamente pero sin alcanzar la significación estadística en ninguno de los tres casos. Por último Fujioka et al. (45) realizó un estudio en el cual comparaba casos

de cáncer gástrico en pacientes japoneses que vivían en Brasil, con controles del mismo origen; y por otro lado comparaba pacientes no japoneses de Brasil con controles del mismo origen. En el primer grupo obtuvo: OR=0.80 (95%CI 0.47–1.36) y en el segundo grupo: OR= 0.84 (95%CI 0.54–1.30). No encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de población y tampoco asociación entre *Helicobacter Pylori* y cáncer gástrico.

Tres artículos expresaron el riesgo de desarrollo de adenocarcinoma gástrico en forma de incidencia. Kumar et al. (17) estudió la incidencia de adenocarcinoma gástrico en una cohorte de pacientes con infección por *Helicobacter Pylori*. Esta cohorte, formada por 371813 pacientes constituye la muestra de mayor tamaño del estudio. La incidencia acumulada a los 5 años fue de 0.37%; a los diez años de 0.50% y a los 20 años de 0.65%. Al excluir los tumores diagnosticados en los seis primeros meses tras el diagnóstico de infección, la incidencia acumulada fue menor, a los 5 años, 0.19%; a los 10 años de 0.33% y a los 20 años de 0.49%. En total, un 0.54% de los pacientes de la cohorte desarrolló un cáncer gástrico durante el seguimiento (media de seguimiento 7.4 años). Otras publicaciones encontraron un aumento de incidencia en pacientes con infección, al compararlo con cohortes sin infección. Entre ellas, Hsu et al. (46) encontró una incidencia del 1.1% en una cohorte de pacientes con infección diagnosticada frente a un 0.0% de infección en la cohorte de pacientes sin infección, $p=0.021$. Por tanto se establece un aumento de incidencia de adenocarcinoma gástrico en pacientes con infección. Estos resultados concuerdan con los publicados por Uemura et al. (47) que describe una incidencia de 2.9% en una cohorte de pacientes con infección activa en comparación con una incidencia de 0.0% en la cohorte de pacientes sin infección ($p<0.001$). Esto conlleva un riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico del 5% a los 10 años, en comparación con un riesgo del 0.0% a los 10 años en pacientes no infectados.

En cuanto a las diferencias de riesgo en función del subtipo de tumor según la clasificación de Lauren, la mayoría de estudios son anteriores al año 2000 y establecen mayor asociación con uno u otro subtipo según la publicación.

Un artículo reciente publicado en 2018 (25) estableció una mayor relación de la infección por *Helicobacter Pylori* con el subtipo intestinal, OR= 2.33 (95% CI 1.15-4.70) $p=0.016$, usando como grupo control pacientes con subtipo difuso. La relación establecida entre la infección por *Helicobacter Pylori* y los adenocarcinomas de tipo intestinal varía entre los estudios realizados desde 1991 hasta el 2000.

Varios estudios encuentran relación importante entre la presencia de *Helicobacter Pylori* y el desarrollo de cáncer gástrico de tipo intestinal (14,21,44,48). Parsonnet et al (48) establece un aumento de riesgo de cáncer gástrico de tipo intestinal muy elevado en pacientes con infección por *Helicobacter Pylori*, OR= 17.7 $p<0.001$. Talley et al (40) no encuentra asociación estadísticamente significativa entre la infección y el subtipo intestinal, y tampoco entre la infección y el subtipo difuso.

Por último, en dos estudios (19,39) se encuentra mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico difuso en pacientes infectados por *Helicobacter Pylori* que de adenocarcinoma de tipo intestinal, OR intestinal= 3.0 (95% CI 1.3-6.7) versus OR difuso= 8.0 (95% CI 1.0-64.0) según Parsonnet et al. (19), OR intestinal = 2.72 (95% CI 1.19-6.29) versus OR difuso= 3.49 (95% CI 1.07-14.84) según Hansson et al (39).

3.4.2. Riesgo de adenocarcinoma gástrico distal

El riesgo de adenocarcinoma gástrico distal asociado a la infección por *Helicobacter Pylori* se estudió en un total de 16 publicaciones. La mayoría de evidencia disponible encuentra un aumento de riesgo importante en el subgrupo de tumores gástricos distales (14,16,22,29,31,33,34,38,39,41,43,44,49–51). Martín de Argila et al. (14) estudió la relación entre la localización del tumor y la infección, encontrando un mayor riesgo en los tumores gástricos distales: OR=18.0. Zhang et al. (22) encontró también un riesgo muy alto asociado a la infección por *Helicobacter Pylori*, OR =17.1 (95%CI 3.4-85.2). Dentro de los tumores distales, una de las publicaciones estudió la diferencia de riesgo entre las diferentes localizaciones anatómicas, encontrando un mayor riesgo asociado a la localización en antro y píloro, OR=7.0 (95%CI 0.9-56.9) pero que no alcanza la significación estadística; y un menor riesgo asociado a la localización en cuerpo y fundus, OR=4.7 (95% CI 1.3-16.2) que si alcanza la significación estadística.

Kamangar et al (49) también encuentra un aumento de riesgo asociado a la infección por *Helicobacter Pylori* en tumores distales de estómago, HR= 1.60, (95% CI 1.15-2.21).

Uno de los estudios revisados (42) no encuentra asociación estadísticamente significativa entre la infección por *Helicobacter Pylori* y el riesgo de adenocarcinoma gástrico distal, OR=1,07 (95%CI 0.77-1.49). Kim et al. (43) no encuentra asociación entre la infección y la localización tumoral.

3.5. OTROS FACTORES DE RIESGO: SÍNTESIS CUALITATIVA

3.5.1. Variantes CagA+ y VacA+

Dentro de las diferentes variantes que afectan a la virulencia y patogenicidad de *Helicobacter Pylori*, en 14 de los estudios incluidos en esta síntesis cualitativa se estudia el riesgo de cáncer gástrico asociado a CagA+ y/o a VacA+. En la mayoría se estudia el aumento de riesgo relacionado con CagA+ (11 de los 14), en 2 se estudia el riesgo de VacA+ y en uno se estudian ambos factores.

La mayoría de publicaciones que estudian la relación entre las cepas CagA+ y el adenocarcinoma gástrico encuentran un aumento de riesgo significativo (16,26,29,30,49–54), y mayor al que presentan las cepas CagA- (26,29,53,54). Palestro et al (30) establecen el riesgo más alto en relación a las cepas CagA+, OR: 24.30 (95% CI,16.5-35.9). La prevalencia de infección CagA+ en los casos de cáncer gástrico se eleva hasta un 84.2% mientras que los controles muestran una prevalencia de estas cepas de un 18.0%.

En un estudio que analizó el aumento de incidencia de cáncer gástrico asociado a la infección, usando como controles pacientes con cáncer esofágico (26) se obtuvo un incremento de incidencia menor en pacientes con *Helicobacter Pylori* positivo y CagA negativo, HR=5.20 (95%CI, 1.00-27.1) en relación a pacientes con ambos marcadores positivos, HR:18.2 (95%CI 4.3-77-3). Brenner et al. (53) analizó el riesgo relativo asociado a la presencia de CagA+ también, en comparación con los pacientes *Helicobacter Pylori* positivos CagA- y encontró un mayor riesgo de adenocarcinoma gástrico y de adenocarcinoma gástrico distal en pacientes con marcadores positivos de infección por cepas CagA+, RR= 3.1 (95%CI 1.6-6.1) en pacientes

con cagA+ y adenocarcinoma gástrico, RR= 5.5 (95% CI 2.4-12.4) en pacientes con cagA+ y adenocarcinoma gástrico distal frente a RR= 1.5 (95%CI 0.8-3.0 p>0.05) en pacientes con adenocarcinoma gástrico y CagA- y RR= 2.5 (95%CI 1.1-5.8) en pacientes con adenocarcinoma gástrico distal y CagA-.

Dos estudios (18,28) no encontraron aumento de riesgo en relación con las cepas CagA+. Blaser et al. (18) no obtuvo resultados estadísticamente significativos, OR: 1.9 (95%CI 0.9-4.0), p=0.08 y Salehi et al. (28) encontró que la presencia de cepas CagA+ se asociaba a una disminución del riesgo de cáncer gástrico, OR=0.07 (95%CI 0.025-0.241). En ese mismo estudio si encontraron un aumento de riesgo asociado a la infección por *Helicobacter Pylori* estadísticamente significativo, OR=2.92 (95%CI 1.28-6.67). Los autores concluyen que las cepas CagA+ no son las cepas dominantes ni responsables de la alta prevalencia de adenocarcinoma gástrico en la zona Norte de Irán.

Tres estudios analizaron el riesgo asociado a la presencia de las diferentes variantes de VacA, principalmente i1,d1,m1 y s1. Rudi et al (54) encontró un aumento de riesgo en pacientes con adenocarcinoma gástrico con infección por *Helicobacter Pylori VacA+* en relación con controles sanos, RR = 1.74 (95% CI 1.08± 2.78) p=0.021. Por su parte Basiri et al. (55) encontró una fuerte asociación entre la presencia del genotipo VacA d1 y el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, OR= 4.67 (95% CI 1.35-16.26) p=0.015. El grupo de comparación está constituido por pacientes con gastritis crónica. Por último, se encontró un incremento importante del riesgo de adenocarcinoma gástrico distal en pacientes con cepas *Helicobacter Pylori* positivas y variantes genéticas VacA i1 y Vaca d1, OR i1=7.52 (95% CI 3.04-462.17) p=0.005 y OR d1 = 7.17 (95%CI 1.43-35.94) p=0.017. No se encontró relación con las variantes s1 y m1 (relación no significativa, p> 0.05) (56).

3.5.2. Tabaco

El papel del tabaco en relación al adenocarcinoma gástrico presenta diferentes resultados según los diferentes estudios. Varios estudios no encuentran un aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico estadísticamente significativo en pacientes fumadores (39,41,42,46,51,57). Entre ellos, Pandey et al. (57) no encuentra relación entre los pacientes que fuman tabaco y el cáncer gástrico. Sin embargo si encuentra una mayor prevalencia de *Helicobacter Pylori CagA+* en pacientes que mascan tabaco.

Por otro lado, varios autores si encontraron un aumento de riesgo de cáncer gástrico asociado al consumo de tabaco (17,32,53). El estudio con mayor muestra de pacientes de esta revisión sistemática (17), con una cohorte de 371813 pacientes, encontró un aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico en pacientes fumadores, SHR = 1.38 (95% CI 1.25-1.52) con p<0.001. Brenner et al. (53) estudió el riesgo de cáncer gástrico en relación con el consumo de tabaco y con la presencia de cepas CagA+. Encontró que los fumadores habituales infectados con cepas CagA+ tienen un riesgo mayor de desarrollar neoplasias gástricas, RR = 7.2 (95%CI 2.2-23.6) que los pacientes no fumadores con cepas CagA+, RR= 2.6 (95% CI 1.2-5.7). El riesgo se mantiene más elevado en fumadores con cepas cagA+ también para tumores de estómago distales, RR fumadores= 16.6 (95% CI 4.3-64.2), RR no fumadores= 6.1(95% CI 2.3-16.5). Los pacientes fumadores infectados por cepas CagA+ tienen por tanto un mayor riesgo de desarrollar tumores gástricos, y ese riesgo es mucho más elevado para el desarrollo de adenocarcinomas gástricos distales.

3.5.3. Pepsinógeno y otros factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo comentados en los estudios seleccionados, cuatro incluyeron datos de riesgo de los niveles de pepsinógeno en relación con el adenocarcinoma gástrico. Los cuatro estudios encontraron un aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico asociado a los niveles bajos de pepsinógeno (19,29,36,50), pero existen diferentes factores analizados conjuntamente a este factor. Yokoyama et al. (36) establece un aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico en pacientes con niveles bajos de pepsinógeno y también establece un aumento de riesgo de cáncer gástrico en pacientes con volumen corpuscular medio elevado, OR= 2.5 (95% CI 1.2-5.2). Este estudio presenta limitaciones, debido a que fue realizado en incluyendo solamente pacientes varones alcohólicos. Encontró también un aumento de riesgo de adenocarcinoma asociado al genotipo ALDH2, OR= 3.5 (95%CI 1.6-7.3). Por su parte Sasazuki et al (29) encontró un aumento de riesgo en pacientes con niveles bajos de pepsinógeno, OR= 3.8 (95%CI 2.7-5.4) y este aumento de riesgo se disparaba en pacientes con pepsinógeno bajo y serología positiva para *Helicobacter Pylori*, OR=10.1 (95%CI 5.6-18.2).

Por último, un estudio investigó la relación entre la presencia del polimorfismo genético CYP2E1 en adultos jóvenes con el aumento de riesgo de cáncer gástrico pero no encontró relación estadísticamente significativas (35). Blaser et al. (44) buscó correlación entre la presencia de IgG Hp54K y el diagnóstico de la infección, pero no encontró relación para su utilización en la clínica.

3.5.4. Otros virus

De los 59 artículos incluidos en esta revisión sistemática solamente uno disponía de datos relativos a la presencia de otros virus (25). El diagnóstico de la infección por el Virus Epstein Barr se llevó a cabo mediante hibridación in situ. La prevalencia de la infección fue de un 20% y la presencia de este virus se correlaciona con la presencia de metástasis, OR=2.14 (95%CI 1.18-3.85) con $p=0.011$. La prevalencia de la infección en tumores clasificados como M1 ascendió hasta un 68%.

También se estudió la presencia del virus del papiloma humano, mediante la realización de PCR para los serotipos 16 y 18. La prevalencia de la infección fue de un 3% y no se encontró relación entre esta infección y el adenocarcinoma gástrico.

3.6. ERRADICACIÓN

Del total de artículos incluidos en la revisión, cuatro incluían datos sobre erradicación. En uno de los artículos no se recogen datos de incidencia de cáncer post-erradicación. La terapia de erradicación empleada fue la triple terapia con omeprazol, claritromicina y amoxicilina durante siete días, alcanzando un 95% de curaciones a los 6 meses. En el 5% de pacientes que continuaban infectados, se logró la erradicación con un segundo ciclo de tratamiento (58). Es necesario tener en cuenta que este estudio fue publicado en 2006 y por tanto emplea una triple terapia que a día de hoy no tiene indicación.

En aquellos estudios en los cuales se recogieron datos sobre incidencia de neoplasias gástricas en el seguimiento post-erradicación, dos estudios encontraron una disminución de desarrollo de neoplasia gástrica en relación a pacientes con infección no tratada. Kumar et al,

publicado en 2020 (17) reportó un descenso del riesgo de adenocarcinoma gástrico en aquellos pacientes tratados con terapia erradicadora y en los cuales se confirmó posteriormente la erradicación, SHR= 0.24 (95%CI 0.15-0.41) $p<0.001$. En aquellos pacientes en los cuales se pautó terapia pero no se confirmó posteriormente el éxito de la erradicación se obtuvieron resultados no estadísticamente significativos, HZR =1.16 (95%CI 0.74-1.83) $p=0.51$. En un estudio de cohortes realizado en Japón y publicado en 2001 (47), en el cual 253 pacientes recibieron terapia de erradicación, la incidencia de adenocarcinoma fue del 0.0% (con un seguimiento de 4.8 ± 1.2 años).

Por el contrario, Hsu et al. en un estudio de cohortes realizado en Taiwan en 2007 no reportó diferencias significativas de incidencia de adenocarcinomas gástricos en los 362 pacientes que recibieron terapia erradicadora en relación a los pacientes con infección que no la recibieron (incidencia 1.4% en pacientes sin erradicación; incidencia 0.8% en pacientes con erradicación, $p>0.05$) (46).

4. Discusión

Esta revisión sistemática recoge un gran número de artículos publicados en los últimos 28 años, que incluyen datos sobre el riesgo de adenocarcinoma gástrico asociado a *Helicobacter Pylori* y otros múltiples factores asociados al desarrollo de esta neoplasia. Existe un riesgo importante de desarrollar un tumor gástrico de tipo adenocarcinoma si se padece una infección por este microorganismo, tanto en estudios que se refieren a adenocarcinoma en global como en aquellos que se refieren a adenocarcinoma distal. Este riesgo aumenta si la cepa de la bacteria presenta CagA+ o ciertas variantes de VacA+. Los resultados obtenidos concuerdan con los reportados previamente en la literatura científica (59–61).

La infección por *Helicobacter Pylori* presenta una alta prevalencia a nivel mundial, pero esta prevalencia varía ampliamente en función de la población a estudio, de forma que aunque se establece que en países como España un 50% de la población presenta la infección (6), estudios realizados en países como Corea reportan prevalencias de hasta un 80% en controles sanos (42). En cuanto al objetivo de este estudio de analizar el riesgo de desarrollo de neoplasia gástrica asociado a la infección, existen múltiples publicaciones que recogen el mayor riesgo de desarrollo de adenocarcinoma gástrico (14,16,19,22,27–41), siendo especialmente importante esta relación si hablamos de adenocarcinomas gástricos de localización distal (14,16,22,29,31,33,34,38,39,41,43,44,49–51). Los estudios anteriores al año 2000 estudiaron esta relación de forma global, relacionando la infección y las neoplasias. Algunos autores comenzaron a estudiar posibles variantes tanto en relación a la virulencia del microorganismo como en relación a factores del huésped, con el fin de explicar como una infección tan prevalente solo causa desarrollo de neoplasias en algunos individuos. Dentro de los factores más investigados se encuentran las cepas con variantes CagA+ y VacA+. Los pacientes portadores de cepas de la bacteria que presentan citotoxina CagA (16,26,29,30,49–54) o las variantes i1 y d1 de la citotoxina VacA (54–56) presentan mayor riesgo que los pacientes con cepas CagA- o con las variantes s1 y m1 de VacA, y estos resultados concuerdan con la evidencia científica disponible (61).

Entre los factores asociados al huésped que podrían facilitar el proceso de carcinogénesis se encuentra el tabaco. El tabaco constituye la primera causa de neoplasia evitable a nivel mundial y su consumo se relaciona con la aparición de múltiples tumores, desde tumores epidermoides de pulmón hasta tumores uroteliales en la vejiga. Sin embargo su relación con los adenocarcinomas gástricos no está clara. Varios artículos revisados en este estudio no muestran un aumento de riesgo de adenocarcinoma gástrico en relación a este tóxico (39,41,42,46,51,57), mientras que un pequeño número sí encuentran un aumento de riesgo estadísticamente significativo (17,32,53). El estudio con mayor número de participantes recogido en esta revisión encuentra asociación entre el consumo de tabaco y una mayor incidencia de adenocarcinoma gástrico (17), SHR = 1.38 (95% CI 1.25-1.52). Son necesarios más estudios que analicen la relación de este tóxico con los adenocarcinomas gástricos.

Al igual que la infección por *Helicobacter Pylori* se asocia al desarrollo de neoplasias, existen otros virus como el virus del papiloma humano y el virus de Epstein-Barr (VEB) que también presentan potencial oncogénico. En esta revisión sistemática, un estudio estudió la asociación de ambos virus con el adenocarcinoma gástrico (25), encontrando que el virus del

papiloma humano (para el cual está disponible la prevención mediante vacunación) no presentaba asociación con este tumor, mientras que el VEB si se correlacionaba con la presencia de tumores metastásicos, estableciendo una vía de investigación de cara a la prevención de la infección por VEB (que en el momento actual no cuenta con vacuna).

La estrategia de prevención más eficaz para disminuir la incidencia de adenocarcinoma gástrico podría ser la erradicación sistemática de la infección por *Helicobacter Pylori*, pero no existe evidencia suficiente en esta revisión para recomendar la erradicación sistemática de la infección. Existen diferentes estudios en la literatura científica que revisan la evidencia disponible, entre ellas una revisión sistemática publicada recientemente (62) en la cual se concluye que existe evidencia moderada para buscar y erradicar la infección en pacientes asintomáticos. Dicha revisión incluye mayoritariamente estudios realizados en Asia y por tanto no se pueden extrapolar estos resultados a otras poblaciones. En el momento actual existe una problemática a nivel mundial en relación a las resistencias a antibióticos y por tanto tratar de forma indiscriminada una infección tan prevalente con una terapia que incluye tres antibióticos podría suponer un aumento muy importante de dichas resistencias. Por lo tanto, el riesgo de desarrollo de neoplasias asociado a *Helicobacter Pylori* es elevado y existen múltiples métodos de diagnóstico, pero existe controversia en cuanto al beneficio/riesgo de su erradicación sistemática debido a otros factores que podrían influir en el proceso de carcinogénesis, al aumento de resistencias bacterianas y a posibles consecuencias de la erradicación, entre las que se encuentra un posible aumento de enfermedad por reflujo gastroesofágico (63). Son necesarios más estudios en este campo y en el momento actual en nuestro medio las recomendaciones no incluyen la búsqueda y erradicación sistemática de la infección (6,7).

Un punto controvertido en cuanto al cálculo de prevalencia se encuentra en el método diagnóstico de la infección. Existe una gran heterogeneidad en cuanto a los métodos empleados entre estudios. La mitad de los estudios emplean un solo método, mientras otros emplean métodos diferentes para diferentes pacientes o varios métodos para un solo paciente. Este factor podría explicar la baja prevalencia presente en algunos estudios (23) que realizan únicamente exámenes histológicos con tinción de hematoxilina-eosina o Giemsa. En la práctica clínica habitual el método no invasivo más recomendado es el test de aliento con C-urea (64) y en pacientes que van a ser sometidos a endoscopia digestiva alta se recomienda el estudio histológico y el estudio mediante test rápido de la ureasa. En los estudios incluidos solo dos empleaban test del aliento y la mayoría empleaban la serología IgG mediante ELISA.

Las fortalezas del estudio incluyen haber realizado una búsqueda amplia y sistemática y haber analizado y recogido información de una gran cantidad de bibliografía que aportaba datos sobre la prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori*, su relación con el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y otros posibles factores asociados.

Este estudio presenta varias limitaciones. Los artículos incluidos fueron muy heterogéneos, tanto en su diseño como en el número de participantes incluidos. El lugar de publicación fue muy variado y el método diagnóstico de la infección fue diferente en la mayoría de estudios. Solo dos estudios emplearon el test del aliento para diagnóstico de la infección, y trece de cincuenta y nueve incluyeron el test rápido de ureasa entre sus métodos diagnósticos. La búsqueda se limitó a una sola base de datos y a estudios publicados en inglés y castellano y la selección de los estudios y valoración de calidad fue realizada por una sola persona, no experta en el tema.

5. Conclusión

A partir de la evidencia científica actual se puede asumir que *Helicobacter Pylori* es un factor de riesgo importante para el desarrollo de neoplasias gástricas. Es importante tener en cuenta que es una infección ampliamente extendida pero que no en todas las situaciones lleva al desarrollo de neoplasias. Por tanto cobra relevancia el estudio de las diferentes cepas existentes, destacando las cepas de *Helicobacter Pylori* CagA+, que aumentan el riesgo de desarrollo de neoplasia en relación a las cepas CagA-. La erradicación de la infección se considera una forma de prevención de las neoplasias gástricas, pero existe controversia en cuanto a su aplicación de forma sistemática debido a que la terapia empleada puede provocar un aumento de resistencias antibióticas, lo cual se considera un importante problema de salud pública en el momento actual. Por tanto se necesita más investigación en este campo, con el fin de analizar el riesgo/ beneficio del tratamiento de la infección en población asintomática.

A partir de la evidencia disponible podemos afirmar que existen más factores que aumentan el riesgo de cáncer gástrico, debido a que la mayoría de estudios recogen casos de adenocarcinoma gástrico sin infección por *Helicobacter Pyori*. Entre esos posibles factores se encuentra el consumo de tabaco y la presencia de otros virus. El estudio de estos factores abriría la puerta al desarrollo de diferentes programas de prevención complementarios, que permitieran disminuir la incidencia de una neoplasia frecuente y con un mal pronóstico asociado.

6. Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Apr 15];68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: Global trends, risk factors and prevention. Vol. 14, *Przegląd Gastroenterologiczny*. Termedia Publishing House Ltd.; 2019. p. 26–38.
3. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies [Internet]. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020 [cited 2021 Apr 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512697/>
4. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*. 2012 Jan;13(1):2–9.
5. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019 Sep 1;68(9):1545–75.
6. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X, et al. IV Conferencia Española de Consenso sobre el tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*. Vol. 39, *Gastroenterología y Hepatología*. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 697–721.
7. Gisbert JP, Calvet X, Bermejo F, Boixeda D, Bory F, Bujanda L, et al. III Conferencia Española de Consenso sobre la infección por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterología y Hepatología*. 2013 May;36(5):340–74.
8. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis [Internet]. Vol. 64, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2015 [cited 2021 May 24]. p. 1353–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26187502/>
9. Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer prevention is possible. Vol. 28, *Cancer Detection and Prevention*. 2004. p. 392–8.
10. Sutton P, Boag JM. Status of vaccine research and development for *Helicobacter pylori*. *Vaccine* [Internet]. 2019 Nov 28 [cited 2021 Apr 27];37(50):7295–9. Available from: </pmc/articles/PMC6892279/>
11. Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong W de, Wang B, Zhang YJ, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2015 Oct 10 [cited 2021 Apr 27];386(10002):1457–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142048/>
12. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica* [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 27];20(2):148–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25554246/>
13. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Medicine*

- [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2021 Apr 25];6(7):e1000100. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
14. Martin-De-Argila C, Boixeda D, Redondo C, Alvarez I, Gisbert JP, Garcia Plaza A, et al. Relation between histologic subtypes and location of gastric cancer and *Helicobacter pylori*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(4):303–7.
 15. Seoane A, Bessa X, Balleste B, O’Callaghan E, Panadès A, Alameda F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Relationship with histological subtype and tumor location. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2005;28(2):60–4.
 16. Palli D, Masala G, del Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D, et al. CagA+ *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *International Journal of Cancer*. 2007 Feb 15;120(4):859–67.
 17. Kumar S, Metz DC, Ellenberg S, Kaplan DE, Goldberg DS. Risk Factors and Incidence of Gastric Cancer After Detection of *Helicobacter pylori* Infection: A Large Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020 Feb 1;158(3):527–536.e7.
 18. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* Strains Possessing cagA Is Associated with an Increased Risk of Developing Adenocarcinoma of the Stomach. *Cancer Research*. 1995 May 15;55(10):2111–5.
 19. Parsonnet J, Samloff IM, Nelson LM, Orentreich N, Vogelmann JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori*, Pepsinogen, and Risk for Gastric Adenocarcinoma. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 1993 Sep 1;2(5):461–6.
 20. Chung AYP, Chow PKH, Yu WK, Ho JMS, Chan HS, Wong WK, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in gastric cancer in a South-East Asian population by ¹⁴C-urea breath test. *ANZ Journal of Surgery*. 2001;71(10):574–6.
 21. Cheong H, Char P, Chang Y, Shimoda SS. The association of *Helicobacter pylori* with intestinal type gastric adenocarcinoma in a Hawaii population. *Hawaii medical journal*. 1997;56(12).
 22. Zhang ZF, Kurtz RC, Klimstra DS, Yu GP, Sun M, Harlap S, et al. *Helicobacter pylori* infection on the risk of stomach cancer and chronic atrophic gastritis. *Cancer Detection and Prevention*. 1999;23(5):357–67.
 23. Fernandopulle AN, Liyadipita AM, Illeperuma A, Navarathne NM. Prevalence of histology proven *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Sri Lankan patients with gastric carcinoma. *The Ceylon medical journal*. 2012;57(2):86.
 24. Nguyen TH, Mallepally N, Hammad T, Liu Y, Thrift AP, El-Serag HB, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Positive Non-cardia Gastric Adenocarcinoma Is Low and Decreasing in a US Population. *Digestive Diseases and Sciences*. 2020 Aug 1;65(8):2403–11.
 25. de Souza CRT, Almeida MCA, Khayat AS, da Silva EL, Soares PC, Chaves LC, et al. Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, human papillomavirus and gastric adenocarcinomas. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 Nov 21;24(43):4928–38.
 26. Hollecsek B, Schöttker B, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *International Journal of Cancer*. 2020 May 15;146(10):2773–83.
 27. Chuang YS, Wu MC, Wang YK, Chen YH, Kuo CH, Wu DC, et al. Risks of substance uses, alcohol flush response, *Helicobacter pylori* infection and upper digestive tract diseases—An endoscopy cross-sectional study. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2019 Jun 1;35(6):341–9.

28. Salehi Z, Mollasalehi H, Jelodar MH, Kazemi M, Zahmatkesh R. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastric adenocarcinoma in Northern Iran. *Oncology Research*. 2010;18(7):323–8.
29. Sasazuki S, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Yamamoto S, Ikeda S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: A nested case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2006 Jul;15(7):1341–7.
30. Palestro G, Pellicano R, Fronda GR, Valente G, de Giuli M, Soldati T, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and intestinal metaplasia in subjects who had undergone surgery for gastric adenocarcinoma in Northwest Italy. *World Journal of Gastroenterology*. 2005 Dec 7;11(45):7131–5.
31. Limburg PJ, Qiao YL, Mark SD, Wang GQ, Perez-Perez GI, Blaser MJ, et al. *Helicobacter pylori* seropositivity and subsite-specific gastric cancer risks in Linxian, China. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001 Feb 7;93(3):226–33.
32. Simán JH, Forsgren A, Berglund G, Florén CH. Tobacco smoking increases the risk for gastric adenocarcinoma among *Helicobacter pylori*-infected individuals. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2001;36(2):208–13.
33. Enroth H, Kraaz W, Engstrand L, Nyren O, Rohan T. *Helicobacter pylori* strain types and risk of gastric cancer: A case-control study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2000;9(9):981–5.
34. Hansen S, Melby KK, Aase S, Jellum E, Vollset SE. *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer: A nested case-control study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1999;34(4):353–60.
35. Masuda G, Tokunaga A, Shirakawa T, Togashi A, Kiyama T, Kato S, et al. *Helicobacter pylori* infection, but not genetic polymorphism of CYP2E1, is highly prevalent in gastric cancer patients younger than 40 years. In: *Gastric Cancer*. 2007. p. 98–103.
36. Yokoyama A, Yokoyama T, Omori T, Matsushita S, Mizukami T, Takahashi H, et al. *Helicobacter pylori*, chronic atrophic gastritis, inactive aldehyde dehydrogenase-2, macrocytosis and multiple upper aerodigestive tract cancers and the risk for gastric cancer in alcoholic Japanese men. *Journal of gastroenterology and hepatology [Internet]*. 2007 Feb [cited 2021 Apr 6];22(2):210–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17295873>
37. Lee BM, Jang JJ, Kim JS, You YC, Chun SA, Kim HS, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric adenocarcinoma. *Japanese Journal of Cancer Research*. 1998;89(6):597–603.
38. Simán JH, Forsgren A, Berglund G, Florén CH. Association between *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma in the city of Malmo, Sweden. A prospective study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1997;32(12):1215–21.
39. Hansson LE, Engstrand L, Nyren O, Evans DJ, Lindgren A, Bergström R, et al. *Helicobacter pylori* infection: Independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 1993;105(4):1098–103.
40. Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, Dimagno EP, Carpenter HA, Perez-perez GI, et al. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991 Apr 4;83(23):1734–9.
41. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelstein JH, Orentreich N, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Risk of Gastric Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 1991 Oct 17;325(16):1127–31.
42. Shin A, Shin HR, Kang D, Park SK, Kim CS, Yoo KY. A nested case-control study of the association of *Helicobacter pylori* infection with gastric adenocarcinoma in Korea. *British Journal of Cancer*. 2005 Apr 11;92(7):1273–5.

43. Kim HY, Cho BD, Chang WK, Kim DJ, Kim YB, Park CK, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric cancer among the Korean population. *Journal of gastroenterology and hepatology* [Internet]. 1997 Feb [cited 2021 Apr 6];12(2):100–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9083909>
44. Blaser MJ, Kobayashi K, Cover TL, Cao P, Feurer ID, Pérez-pérez GI. *Helicobacter pylori* infection in Japanese patients with adenocarcinoma of the stomach. *International Journal of Cancer*. 1993;55(5):799–802.
45. Fujioka N, Fahey MT, Hamada GS, Nishimoto IN, Kowalski LP, Iriya K, et al. Serological immunoglobulin G antibody titers to *Helicobacter pylori* in Japanese Brazilian and non-Japanese Brazilian gastric cancer patients and controls in São Paulo. *Japanese Journal of Cancer Research*. 2001;92(8):829–35.
46. Hsu PI, Lai KH, Hsu PN, Lo GH, Yu HC, Chen WC, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. *American Journal of Gastroenterology*. 2007 Apr;102(4):725–30.
47. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* Infection and the Development of Gastric Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2001 Sep 13 [cited 2021 Apr 19];345(11):784–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa001999>
48. Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J, Sibley RK, Pritikin J, Chang Y. *Helicobacter pylori* infection in intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *Journal of the National Cancer Institute*. 1991;83(9):640–3.
49. Kamangar F, Dawsey SM, Blaser MJ, Perez-Perez GI, Pietinen P, Newschaffer CJ, et al. Opposing risks of gastric cardia and noncardia gastric adenocarcinomas associated with *Helicobacter pylori* seropositivity. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Oct 18;98(20):1445–52.
50. Nomura AMY, Kolonel LN, Miki K, Stemmermann GN, Wilkens LR, Goodman MT, et al. *Helicobacter pylori*, pepsinogen, and gastric adenocarcinoma in Hawaii. *Journal of Infectious Diseases*. 2005 Jun 15;191(12):2075–81.
51. Wu AH, Crabtree JE, Bernstein L, Hawtin P, Cockburn M, Tseng CC, et al. Role of *Helicobacter pylori* CagA+ strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *International Journal of Cancer*. 2003 Mar;103(6):815–21.
52. Meine GC, Rota C, Dietz J, Sekine S, Prolla JC. Relationship between cagA-positive *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer: A case control study in Porto Alegre, RS, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2011;48(1):41–5.
53. Brenner H, Arndt V, Bode G, Stegmaier C, Ziegler H, Stümer T. Risk of gastric cancer among smokers infected with *Helicobacter pylori*. *International Journal of Cancer*. 2002 Mar 20;98(3):446–9.
54. Rudi J, Kolb C, Maiwald M, Zuna I, von Herbay A, Galle PR, et al. Serum antibodies against *Helicobacter pylori* proteins VacA and CagA are associated with increased risk for gastric adenocarcinoma. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997;42(8):1652–9.
55. Basiri Z, Safaralizadeh R, Bonyadi M jabbarpour, Somi MH, Mahdavi M, Latifi-Navid S. *Helicobacter pylori* vacA d1 genotype predicts risk of gastric adenocarcinoma and peptic ulcers in Northwestern Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(4):1575–9.
56. Abdi E, Latifi-Navid S, Zahri S, Yazdanbod A, Safaralizadeh R. *Helicobacter pylori* genotypes determine risk of non-cardia gastric cancer and intestinal- or diffuse-type GC in Ardabil: A very high-risk area in Northwestern Iran. *Microbial Pathogenesis*. 2017 Jun 1;107:287–92.

57. Pandey A, Tripathi SC, Mahata S, Vishnoi K, Shukla S, Misra SP, et al. Carcinogenic *Helicobacter pylori* in gastric pre-cancer and cancer lesions: Association with tobacco-chewing. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(22):6860–8.
58. Araújo-Filho I, Brandão-Neto J, Pinheiro LAM, Azevedo ÍM, Freire FHMA, Medeiros AC. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in advanced gastric carcinoma. *Arquivos de Gastroenterologia* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2021 May 10];43(4):288–92. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/17406757>
59. Bae JM, Kim EH. *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer in Korea: A quantitative systematic review [Internet]. Vol. 49, *Journal of Preventive Medicine and Public Health*. Korean Society for Preventive Medicine; 2016 [cited 2021 May 19]. p. 197–204. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27499162/>
60. Danesh J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: Systematic review of the epidemiological studies. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. 1999 [cited 2021 May 19];13(7):851–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10383517/>
61. pormohammad A, Ghotaslo R, Leylabadlo HE, Nasiri MJ, Dabiri H, Hashemi A. Risk of gastric cancer in association with *Helicobacter pylori* different virulence factors: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 118, *Microbial Pathogenesis*. Academic Press; 2018 [cited 2021 May 19]. p. 214–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29510208/>
62. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia [Internet]. Vol. 2020, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2020 [cited 2021 May 19]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005583.pub3/full>
63. Nyrén O, Blot WJ. *Helicobacter pylori* infection: Mainly foe but also friend? Vol. 98, *Journal of the National Cancer Institute*. 2006. p. 1432–4.
64. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon A, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report [Internet]. Vol. 66, *Gut*. BMJ Publishing Group; 2017 [cited 2021 May 19]. p. 6–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27707777/>
65. Yakoob J, Fatima SS, Abbas Z, Mustafa SF, Khan HAR, Raghieb MF, et al. Distribution of gastric carcinoma in an area with a high prevalence of *Helicobacter pylori*. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2017 Mar 1;28(2):98–103.
66. Thapa N, Shah KB, Bhandari BB, Hamal BK, Shrestha A, Adhikari SK. Association of *Helicobacter Pylori* Infection and Stomach Cancer. *Medical Journal of Shree Birendra Hospital*. 2015 Jul 11;12(2):36–41.
67. Elzouki ANY, Buhjab SI, Alkialani A, Habel S, Sasco AJ. Gastric cancer and *Helicobacter Pylori* infection in the Eastern Libya: A descriptive epidemiological study. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2012 Jun;13(2):85–8.
68. Majid MA, Faruq TIMA, Bayezid Hossain ABM. Association of *Helicobacter pylori* infection with gastric carcinoma. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*. 2009;35(1):7–10.
69. Seoane A, Bessa X, Balleste B, O’Callaghan E, Panadès A, Alameda F, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: Relationship with histological subtype and tumor location. *Gastroenterologia y Hepatologia*. 2005;28(2):60–4.
70. Khanna AK, Seth P, Nath G, Dixit VK, Kumar M. Correlation of *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Journal of Postgraduate Medicine* [Internet]. 2002 [cited 2021 May 12];48(1):27–8. Available from:

- <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=2002;volume=48;issue=1;spage=27;epage=8;aulast=Khanna>
71. Gürbüz AK, Özel AM, Yazgan Y, Günay A, Özdemir S, Demirtürk L, et al. Seropositivity against *Helicobacter pylori* CagA in Turkish gastric cancer patients. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2001;33(5):389–92.
 72. de Barros Pereira LPL, Waisberg J, André EA, Zanoto A, Mendes JP, Soares HP. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric cancer. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2001;38(4):240–6.
 73. Miehle S, Kirsch C, Agha-Amiri K, Günther T, Lehn N, Malfertheiner P, et al. The *Helicobacter pylori* vacA s1, m1 genotype and cagA is associated with gastric carcinoma in Germany. *International Journal of Cancer*. 2000 Aug 1;87(3):322–7.
 74. Endo S, Ohkusa T, Saito Y, Fujiki K, Okayasu I, Sato AC. Detection of *Helicobacter pylori* infection in early stage gastric cancer. A comparison between intestinal- and diffuse-type gastric adenocarcinomas. *Cancer*. 1995;75(9):2203–8.
 75. Lin JT, Wang JT, Wang TH, Wu MS, Lee TK, Chen CJ. *Helicobacter pylori* infection in a randomly selected population, healthy volunteers, and patients with gastric ulcer and gastric adenocarcinoma: A seroprevalence study in taiwan. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1993;28(12):1067–72.
 76. Buruk F, Berberoglu U, Pak I, Aksaz E, Celen O. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *British Journal of Surgery*. 1993;80(3):378–9.
 77. Tendeiro T, Chagas C, Ferra A, Leitao CN, Mira FC. Anti-*Helicobacter pylori* antibodies prevalence and gastric adenocarcinoma in portugal:report of a case-control study. *European Journal of Cancer Prevention*. 1993;2(5):377–80.
 78. Lin JT, Wang JT, Wang TH, Wu MS, Chen CJ. *Helicobacter pylori* infection in early and advanced gastric adenocarcinoma: A seroprevalence study in 143 Taiwanese patients. *Hepato-Gastroenterology*. 1993;40(6):596–9.
 79. Kamangar F, Qiao YL, Blaser MJ, Sun XD, Katki H, Fan JH, et al. *Helicobacter pylori* and oesophageal and gastric cancers in a prospective study in China. *British Journal of Cancer*. 2007 Jan 15;96(1):172–6.

Anexo de tablas

Tabla 1. Resumen de estudios que recogen exclusivamente prevalencia de infección por *Helicobacter Pylori*

Estudio	Año País Diseño	Tamaño muestral (n)	Edad media (años \pm SD) o media (rango)	Género, varones (%)	Prevalencia <i>H.Pylori</i> (%)	Método diagnóstico	NOS
Nguyen et al (24)	2020 EEUU Cohortes retrospectivo	91	68.0 \pm 10.8	95.6%	Global: 38.5% Pacientes con dos o más pruebas : 45.9%	Biopsia gástrica y/o serología IgG y/o antígeno en heces.	8
Yakoob et al (65)	2017 Pakistán Transversal	394	53 \pm 15.0	65.0%	62.0%	Serología IgG, test del aliento, antígeno en heces	10
Thapa et al (66)	2015 Nepal Transversal	40	47.5% <60años	62.5%	Global 67.5% ADCGD: 75.9%	Test rápido de ureasa y examen histológico	6
Pandey et al (57)	2014 India Casos y controles	precáncer n:30 cáncer n:65 controles n: 61	precáncer: 41.5 (13-78) cáncer: 55.0 (22-90) controles: 40.0 (7-85)	precáncer: 56.7% cáncer: 64.6% controles: 68.9%	precáncer: 93.0% cáncer 52.0% controles: 61.0%	PCR	5
Fernandopulle et al (23)	2012 Sri Lankan Transversal	56	61.9 (44-84)	76.0%	21.0%	Examen histológico con H&E y Giemsa	5
Elzouki et al (67)	2012 Libia Transversal	114	55.5 (16-90)	68.4%	Global: 63.2% ADCGD intestinal: 71.7% ADCGD difuso: 55.3%	Examen histológico con H&E	8

Majid et al (68)	2009 Bangladesh Transversal	140	51.5 (20-85)	75.0 %	con serología: 50% con histología 15.71% combinando métodos: 58.72%	Test rápido de la ureasa, serología y examen histológico con Giemsa	9
Araujo-Filho et al (58)	2006 Brasil Cohortes	56	62.0 (21-78)	67.9%	60.7%	Test rápido de ureasa, IgG mediante ELISA y examen histológico con Giemsa	4
Seoane et al (69)	2005 España Transversal	275	69.0 (19-92)	62.0%	Global: 69.0% tipo intestinal:68.0% tipo difuso: 69.0% ADCGD: 73.6%	Examen histológico con H&E, tricrómico de Masson y Giemsa	9
Khanna et al (70)	2002 India Casos y controles	100	No datos	No datos	casos : 66.0% controles: 74.0% diferencia no estadísticamente significativa	Test de rápido de ureasa, serología IgG mediante ELISA, examen histológico	5
Chung et al (20)	2001 Sureste Asiático Transversal	51	66.0 (28-89)	3:1 M:F	98.0%	Test del aliento con urea ¹⁴ C	5
Gürbüz et al (71)	2001 Turquía Casos y controles	78	casos: 63.1 ± 8.1 controles: 61.4 ± 10.5	casos: 62.5% controles: 45.7%	casos: 56.3% controles: 71.7%	Test rápido de ureasa y examen histológico con H&E	7
De Barros Pereira et al (72)	2001 Brasil Casos y controles	172	casos: 61.2 (27-86) controles: 37.5 (16- 89)	casos: 72.0% controles: 22.7%	casos: 55.3% controles: 84.8%	Examen histológico	6
Miehlke et al (73)	2000 Alemania Casos y controles	69	casos: 62.0 (41-79) controles: 57.0 (28- 83)	casos: 52.9% controles: 45.7%	Pacientes con infección activa prev vacA (s1,m1) casos: 70.6% prev vacA (s1,m1) controles: 34.3% prev cagA casos: 88.2% prev cagA controles: 60.0%	PCR	6

Endo et al (74)	1995 Japón Transversal	68	Intestinal: 64.0 ± 11.0 Difuso: 57.0 ± 14.0	Intestinal: 82.4% Difuso: 67.6%	Tipo intestinal: 85.3% Tipo difuso: 32.4%	Examen histológico mediante microscopio de fluorescencia e inmunohistoquímica	5
Lin et al (75)	1993 Transversal Taiwan estudio en población (P) y en hospital (H)	P: 823 H: 357	H: voluntarios 52.1 ± 10.6 Si úlcera: 58.3 ± 12.0 Si ADC: 58.9 ± 14.5	P: 49.8% H: no datos	P: 54.4% H: prev úlcera 83.8% controles sanos 62.0% ADC 62.2%	Serología IgG mediante ELISA	8
Buruk et al (76)	1993 Turquía Casos y controles	86	Casos: 55.0 (31-80) Controles: 54.0 (27-75)	casos: 69.5% controles: 67.5%	casos: 74.0% Intestinal: 88.0% Difuso: 55.0% p<0.05 controles: 60.0%	Examen histológico con H&E	7
Tendeiro et al (77)	1993 Portugal Casos y controles	160	65.7 ± 11.9	57.5%	Casos : 70.0% Controles: 81.5%	Serología IgG en suero mediante	7
Lin et al (78)	1993 Taiwan Casos y controles	966	Casos: 58.9 ± 14.5 Controles: no datos	Casos: 61.5% Controles: 49.8%	Casos: 62.9% Controles: 54.4%	Serología IgG en suero mediante	7

Tabla 2. Resumen de estudios que recogen medidas de riesgo de infección por *Helicobacter Pylori*

Estudio	Año País Diseño	Tamaño muestral (n)	Edad media (años ±SD) o media (rango)	Género, varones (%)	Incidencia adenocarcinoma (IA- incidencia acumulada, RR u OR)	Prevalencia <i>H.Pylori</i> (%)	Método diagnóstico	NOS
Kumar et al (17)	2020. EEUU. Cohortes	371813	62.0	92.3%	IA: 5 años: 0.37%; 10 años: 0.5%; 20 años :0,65%	100% Cohorte de pacientes con infección conocida	Infección en patología endoscópica; antígeno en heces; test de aliento; prescripción de régimen de erradicación aceptado; códigos administrativos	5
Holleczek et al (26)	2020 Alemania Cohortes	9940	62.2 (50-75)	45.1%	ADCG HP+: HR= 3.01 (95% CI 1.43-6.35) CagA + HR 4.57 (95% CI 2.14-9.79)	48.0%	Serología IgG mediante ELISA	9
Chuang et al (27)	2019 Taiwan Transversal	8135	20-49: 38.4% 50-69: 47.6% 70-97: 14.0%	49.8%	OR ADCG: 1.88 (95% CI 1.05-3.35) p<0.05	58.6%	Examen histológico o test de aliento	10
De Souza et al (25)	2018 Brasil Transversal	302	62.0 (28-92)	65.0%	OR HP+ ADCG intestinal: 2.33 (95% CI 1.15-4.70) P = 0.016	87.0% (78.0% CagA+)	Test rápido de ureasa	8

Abdi et al (56)	2017 Irán Casos y controles	135	53.6 (20-90)	casos: 71.8%	VacA+ ADCGD: ORi1= 7.52 (95% CI 3.04-462.17;P=0.005) ORd1 = 7.17 (95% CI 1.43-35.94;P=0.017)	Global: 76.29%, Prev vacA i1 y d1 en casos HP+: 93.8% y 82.4% controles HP+: 47.1% y 45.0%	PCR	6
Basiri et al (55)	2014 Irán Transversal	115	52.9 (19-90)	50.4%	OR adenocarcinoma VacA d1 en comparación con gastritis: OR: 4.7, (95% CI 1.345-16.164) p=0.015	Global: 72.0% prevalencia vacA d1/d2 43.4%/56.6%	Examen histológico o test rápido de ureasa	10
Meine et al (52)	2011 Brasil Casos y controles	87	casos : 65.8 controles: 64.1	62.1%	Solo Cag A + OR = 3.95 (95% CI 1.543-10.096) Si tenemos en cuenta solo pacientes HP+ CagA+: OR = 12.18 (95% CI 2.71-52.9)	Casos: 68.9%; Controles 68.9% HP+ CagA+: Casos: 62.1%; Controles: 29.3%	Test rápido de la ureasa, examen histológico, PCR ureA y 16SrRNA	7
Salehi et al (28)	2010 Irán Transversal	168	ADCG: 61.6±1.3 úlceras: 43.2± 2.6 dispepsia: 32.4±5.2	ADC: 68.9% úlceras: 54.0% dispepsia: 31.7%	HP+ y ADCG : OR =2.92 (95% CI 1.28-6.67) CagA+ y ADCG: OR =0.07 (95% CI 0.025-0.241)	Global: 75% ADCG: 75.5% CagA+ global: 49.2% Cag A+ ADCG: 11.7%	PCR ureC	6
Kamangar et al (79)	2007 China Casos y controles anidado	2252	ADCGD: 56.0 ± 7.9 controles: 51.9± 8.9	ADCGD: 66.5% controles: 45.3%	HR ADCGD: 1.60 (95% CI 1.15-2.21)	HP+ y CagA+ casos ADCGD: 80.0% HP+ y CagA+ controles: 49.0%	Serología IgG mediante ELISA	6

Palli et al (16)	2007 Europa Casos y controles anidado	1143	casos: 48.5% <60 años controles: 46.7% <60 años	casos: 54.5% controles: 53.8%	OR AD CG: 2.6 (95% CI 1.7-3.9) ADCG CagA+ OR: 3.4 (95% CI 2.2-5.2) OR AD CGD: 6.5 (95% CI 3.3-12.6)	Casos: 83.7% Controles: 68.7% prev cagA+: casos: 70.4% controles: 46.2% ADCGD: 90.6%, CagA+: 78.7%	PCR	7
Masuda et al (35)	2007 Japón Transversal	1083	No datos	No datos	OR AD CG en <40 años: 13.69 (95% CI 5.11-36.71)	70.0-80.0%	Serología IgG mediante ELISA y examen histológico	8
Hsu et al (46)	2007 Taiwan Cohortes	1225	HP+:53.6±14.8 HP-:53.6±17.0	HP+: 68.6% HP-: 63.8%	Incidencia en HP+: 1.1% vs 0.0% en HP- HP+ log-rank test P=0.021	50.4%	Test rápido de ureasa y examen histológico	8
Yokoyama et al (36)	2007 Japón Casos y controles	326	casos: 60.7±8.7 controles: 54.6±8.9	100%	OR AD CG HP+: 3.7 (95% CI 1.5-9.2)	Casos: 78.0% Controles: 57.0%	Anticuerpos IgG mediante ELISA	7
Sasazuki et al (29)	2006 Japón Casos y controles anidado	1022	57.4	66.8%	OR AD CG: 5.1 (95% CI 3.2-8.0) OR AD CG Distal: 5.1 (95%CI 3.0-8.6) CagA OR: 1.5 (95% CI 1.1-2.1)	Casos: 93.5% Controles: 75.0%	Anticuerpos IgG mediante ELISA	9
Kamangar et al (49)	2006 Finlandia Casos y controles anidado	468	casos: 58.8±5.0	no datos	OR AD CGD HP+ y cagA+: 7.92 (95% CI 3.02 - 20.9) si solo HP+ OR AD CGD: 3.32 (95% CI 1.72 -6.42)	Global: 80.0% casos: 84.0% controles: 75.0%	Anticuerpos Ig mediante ELISA y Antígenos cagA	7

Shin et al (42)	2005 Corea Casos y controles anidado	430	casos: 63.0 controles: ± 5 años	66.3%	OR ADCG: 1.06 (95% CI 0.80-1.40); OR ADCGD: 1.07 (95% CI 0.77-1.49)	Casos: 83.7% Controles: 80.8%	Anticuerpos IgG mediante ELISA	8
Palestro et al (30)	2005 Italia Casos y controles	872	casos: 69± 3.4 controles:57.3± 4.1	casos: 56.8% controles: 53.0%	OR ADCG: 3.58 (95%CI 2.53-5.07) OR ADCG cagA+: 24.30 (95%CI 16.5-35.9)	Casos: 82.3% Controles:56.5% prevalencia cagA+ casos: 84.2% prevalencia cagA+ controles:18.0%	Anticuerpos IgG mediante ELISA, western blott	7
Nomura et al (50)	2005 EEUU Casos y controles	635	casos:70.7±11.8 controles:70.6±12.7	casos: 61.2% controles: 67.9%	OR HP+ o CagA+: OR 2.82 (95% CI 1.99-3.99) OR solo cagA+:OR 2.59 (95% CI, 1.84-3.65) si solo ADCGD: HP+ 2.49 (95% CI 1.76-3.54) si ADCGD (cagA o Hp) OR: 3.41 (95% CI 2.35-4.94)	Casos: 72.1% Controles: 48.8% ADCGD: 76.1%	Serología IgG mediante ELISA	9
Wu et al (51)	2003 EEUU Casos y controles	650	casos ADCGD: 42.5% <60 años controles: 44.4% <60años	casos ADCGD: 62.2% controles: 73.3%	OR ADCGD: 1.85 (95% CI1.03-3.32) CagA+ y HP+: OR ADCGD: 2.20 (95% CI1.13-4.26)	Casos ADCGD: 81.1% Controles:64.6%	Serología IgG mediante ELISA	7
Brenner et al (53)	2002 Alemania Casos y controles	434	casos: 64.0 controles: 66.0	casos: 61.0% controles: 62.0%	RR ADCG global cagA+: 3.1 (1.6-6.1) ; cagA-: 1.5 (0.8-3.0) RR ADCGD global cagA+: 5.5 (2.4-12.4) ; cagA-: 2.5 (1.1-5.8)	Casos ADCGD : 83.0% Controles: 63.0%	Serología IgG ,Western blot	7
Uemura et al (47)	2001 Japón Cohortes	1576	52.0 (20-76)	55.1%	Incidencia en HP+: 2.9% vs incidencia en HP-: 0.0% (p<0.001), por tanto HP+ riesgo del 5% a 10 años (vs hp- no riesgo)	79.1%	Test rápido de ureasa, examen histológico y serología IgG.	8

Limburg et al (31)	2001 China Casos y controles anidado	373	Casos ADCGD: 60.0 controles: 55.0	casos ADCGD: 77.0% controles: 51.0%	OR global ADCG: 2.04 (95% CI 1.31 -3.18) OR ADCGD: 2.29 (95% CI:1.26 - 4.14)	ADCG :71.0% ADCGD: 72.0% controles: 56.0%	Serología IgG mediante ELISA	8
Fujioka et al (45)	2001 Brasil Casos y controles (2 grupos)	651	casos JB: 65.8 controles JB : 65.4 Casos NJB:58.4 controles NJB:58.2	casos JB: 62.0% controles JB: 62.0% Casos no JB: 72.0% controles NJB: 72.0%	OR JB:0.80 (95% CI 0.47-1.36) OR NJB: 0.84 (95%CI 0.54-1.30)	casos JB: 63.4% controles de JB:68.3% casos NJB: 75.7% controles de NJB:78.8%	Anticuerpos IgG mediante ELISA	7
Simán et al (32)	2001 Suecia Casos y controles anidado	280	50.1 (34-61)	98.6%	OR: 5. 0 (95 % CI: 2.2 -11.2)	casos: 82.0% controles: 49.0%	serología IgG mediante ELISA	8
Enroth et al (33)	2000 Suecia Casos y controles	396	casos:72.7±12 controles:70.9±12	casos:72.0 % controles: 65.0%	OR ADCG: 2.1 (95%CI, 1.1-3.9) OR ADCGD: 2.4 (95% CI 1.2-4.8)	global: 68.0% casos: 79.0% controles: 66.0%	PCR, serología IgG ELISA, Western blot	6
Hansen et al (34)	1999 Noruega Casos y controles anidado	1190	45.5 (23.9-61.9)	75.0%	OR ADCG global: 2.26 (95% CI 1.55-3.28) p<0.0001; OR ADCGD: 8.56 (95% CI 3.37-21.8) p<0.0001	casos: varones:78.0% mujeres:85.0% controles: varones:63.0% mujeres:61.0%	Serología IgG mediante ELISA	9
Zhang et al (22)	1999 EEUU casos y controles	266	controles: 52.3% <50años casos ADCG: 17.9% <50 años casos ADCGD: 20.9% <50años	controles: 47.7% casos ADCG: 73.9% casos ADCGD:64.2%	OR ADCG: 11.2 (95%CI 2.5-50.3) OR ADCGD: 17.1 (95% CI 3.4-85.2)	casos ADCG: 23.1% casos ADCGD: 33.3% controles: 4.8%	Examen histológico mediante tinción con H&E	7

Lee et al (37)	1998 Corea Casos y controles	288	casos: 54.4 (27-76) controles: 40.5 (12-71)	casos: 67.4 % controles: 71.7%	OR:7.0 $\chi^2 =34.5$ $p<0.0005$	casos: 78.9% controles: 41.6%	Test rápido de ureasa	7
Kim et al (43)	1997 Corea Casos y controles	320	casos: 57.3 (28-89) controles: 56.9 (21-82)	casos: 65.0% controles: 62.0%	OR ADBG: 1.39, (95% CI 0.894-2.17) $P=0.143$	casos: 60.0% controles:51.9%	Test rápido de ureasa y/o examen histológico con tinción Giemsa	7
Rudi et al (54)	1997 Alemania Casos y controles	180	62.7± 11.8	66.7%	VacA o CagA RR: 2.00 (95%CI 1.18 ± 3.39) ; $P=0.01$ VacA RR:1.74 (95%CI 1.08 ± 2.78); $P=0.021$ CagA: RR 1.61 (95%CI 1.06 ± 2.45) ; $P=0.037$	Mediante EIA: Casos : 64.5%; Controles 68.9%. Mediante WB : Casos 85.6% ; controles 78.9%.	Serología mediante EIA e inmunoblott	7
Simán et al (38)	1997 Suecia Casos y controles anidado	280	50.1 (34.0-60.9)	98.6%	OR: 5.0 (95% CI 2.2-11.5) ADCGD OR: 11.1 (95% CI 2.4-71.8) $p<0.01$	Casos : 82.0% Controles: 49.0%	Serología IgG mediante ELISA	8
Martin-De-Argila et al (14)	1997 España Casos y controles	98	Casos: 68.7 ± 11.5 Controles: 64.4 (40-77)	Casos : 64.5% controles: 66.0%	OR: 3.01(95% CI 1.02 -8.86) ADCG intestinal OR: 7.3 ADCGD OR: 18.0	Casos: 85.4%, (95% CI, 71.6% a 93.5%) Controles: 66%	Serología IgG mediante ELISA	8
Cheong et al (21)	1997 EEUU Transversal	80	87.5% <60años	58.8%	OR ADBG intestinal: 8.0 (95%CI 1.07-351), grupo control ADBG difuso	tipo intestinal: 27.6% tipo difuso: 4.5%	Examen histológico mediante tinción con H&E	9

Blaser et al (18)	1995 EEUU Casos y controles anidado	206	Casos: 58.8 Controles: 58.7	100%	ADC tipo intestinal: OR = 2.3 (95% CI 1.0-5.2) p=0.056 <72 años Cag A+: OR 1.9 (95% CI 0.9-4.0) , p=0.08	100%, pacientes seleccionados con infección presente	Serología IgG mediante ELISA	7
Blaser et al (44)	1993 Japón Casos y controles	87	Casos: 63.0 (46-82) Controles: emparejados por edad ± 1año	62.0%	OR ADCG: 2.14 (95% CI 0.7-6.4) Relación con ADCGD <70años: OR = 6.0 (95% CI 1.1-33.6) (p = 0.04)	Casos: 82.8% Controles: 67.2%	Serología IgG mediante ELISA	7
Hansson et al (39)	1993 Suecia Casos y controles	215	67.0	Casos 63.0% Controles 66.0%	OR ADCG :2.60 (95% CI 1.35-5.02) OR ADCG distal: 3.06 Tipo intestinal OR 2.71(95%CI 1.19-6.29) Tipo difuso OR 3.49 (95%CI 1.07-14.84)	casos: 80.0% controles 61.0% (p=0.002)	Serología IgG mediante inmunoensayo HM-CAP	6
Parsonnet et al (19)	1993 EEUU Casos y controles anidado	272	53.6	71.9%	OR ADCG: 3.6 (95% CI 1.7-7.4) p<0.001 Tipo intestinal OR 3.0 (95% CI 1.3-6.7) Tipo difuso OR 8.0 (95% CI 1.0-64.0)	No datos	Serología IgG en suero	8
Parsonnet et al (41)	1991 EEUU Casos y controles anidado	372	53.7	36.0 %	ADCG: OR=3.6 (95%CI 1.8-7.3) ADCGD (antro-piloro) OR 7.0; 95%CI (0.9-56.9) ADCGD (cuerpo-fundus) OR 4.7 ; 95%CI (1.3-16.2)	Casos 84.0% Controles 61.0%	Serología IgG en suero mediante ELISA	8
Parsonnet et al (48)	1991 EEUU Casos y controles	60	65.0 (32-84)	ADCG intestinal: 73.0% ADCG difuso: 34.8%	OR ADCG intestinal: 17.7; p<0.001	Tipo intestinal: 89.2% Tipo difuso: 31.8%	Media de 3 secciones de tejido (rango 1-4) examinadas mediante examen histológico con H&E	5

Talley et al (40)	1991 EEUU Casos y controles	539	casos: 63.0 (p25 56-p75 71) controles: 61.0 (p25 54-p75 67)	casos: 52.0% controles 50.0%	ADCG OR: 2.67 (99% CI 1.01-7.06) ADCG intestinal: OR 1.86 (CI 99% 0.67-5.11) ADCG difuso: OR 2.45 (CI 99% 0.73-8.18)	Casos: 52.0% Controles:38.0%	Serología IgG en suero	6
-------------------	-----------------------------------	-----	--	---------------------------------	--	---------------------------------	------------------------	---

Tabla 3. Resumen de estudios que recogen otros factores.

Estudio	Año País Diseño	Tamaño muestral (n)	Factor a estudio	Riesgo asociado	NOS
Kumar et al (17)	2020 EEUU Cohortes	371813	Tabaco	SHR 1.38 95% (CI 1.25-1.52: P<0.001)	5
Pandey et al (57)	2014 India Casos y controles	156	Tabaco	Mayor prevalencia de Helicobacter Pylori en pacientes que mascan tabaco. No relación significativa en pacientes que fuman tabaco.	5
Masuda et al (35)	2007 Japón Transversal	1083	CYP2E1	No relación estadísticamente significativa	8
Hsu et al (46)	2007 Taiwan Cohortes	1225	Tabaco	No diferencias significativas entre fumadores y no fumadores	8
Yokoyama et al (36)	2007 Japón Casos y controles	326	Genotipo ALDH2, pepsinógeno, VCM elevado	ALDH2 OR: 3.5 (95%CI 1.6-7.3) Pepsinógeno bajo aumenta riesgo; volumen corpuscular medio elevado: OR: 2.5 (95%CI 1.2-5.2)	7

Sasazuki et al (29)	2006 Japón Casos y controles anidado	1022	Pepsinógeno	Pepsinógeno + en global: OR 3.8 (95%CI 2.7-5.4) Pepsinógeno+ y HP+: OR 10.1 (95%CI 5.6-18.2) Pepsinógeno - y HP+: OR:4.2 (95%CI 2.2-8.0)	9
Shin et al (42)	2005 Corea Casos y controles anidado	430	Tabaco, consumo de vegetales	Fumar más de 26 paquetes/año OR: 1.22 (95%CI 0.88-1.67) Consumo de vegetales verdes-amarillos no relación estadísticamente significativa	8
Nomura et al (50)	2005 EEUU Casos y controles	635	Pepsinógeno	Pepsinógeno I bajo OR: 2.66 (95% CI 1.81-3.90) Ratio pgl/II bajo OR: 2.78 (95% CI 1.84-4.21) Mayor asociación con difuso OR: 11.30 (95%CI 4.48-28.48) que con intestinal OR: 2.72 (95% CI 1.82-4.08)	9
Wu et al (51)	2003 EEUU Casos y controles	650	Tabaco	No asociación estadísticamente significativa	7
Brenner et al (53)	2002 Alemania Casos y controles	434	Tabaco	Fumadores habituales RR ADCGD: 3.4 (95% CI 1.6-7.4) RR ADCG no fumadores cagA+:2.6(95% CI 1.2-5.7) RR ADCG fumadores cagA+: 7.2 (95% CI2.2-23.6) RR ADCGD no fumadores cagA+: 6.1(95% CI2.3-16.5) RR ADCGD fumadores cagA+: 16.6(95%CI 4.3-64.2)	7
Simán et al (32)	2001 Suecia Casos y controles anidado	280	Tabaco	OR: 2. 2 (95 % CI 1.2 -4.2). En pacientes HP+ el consumo de tabaco habitual incrementa el riesgo 2.3 veces (95% CI 1.1-4.7) respecto a HP+ no fumadores	8
Blaser et al (44)	1993 Japón Casos y controles	87	Hp54K, molécula cpn60	No útil para el diagnóstico	7
Hansson et al (39)	1993 Suecia Casos y controles	215	Tabaco	Tabaco HP+: OR 1.53 (95%CI 0.64-3.68)	6

Parsonnet et al (19)	1993 EEUU Casos y controles anidado	272	Pepsinógeno	OR Pepsinógeno I <50 ng/ml: 2.9 (95% CI 1.5-5.8) p<0.003 Ese nivel pero HP- : OR 0.8 p>0.5 HP sin niveles bajos OR 2.4; p=0.04 Combinados: OR 10.0 p=0.08	8
Parsonnet et al (41)	1991 EEUU Casos y controles anidado	372	Tabaco	No relación estadísticamente significativa	8

*Abreviaturas: **ADCG**- adenocarcinoma gástrico; **ADCGD**- adenocarcinoma gástrico distal; **H&E**-tinción con Hematoxilina-eosina; **HP+** - presencia de infección por *Helicobacter Pylori*; **HP-** - no presencia de infección por *Helicobacter Pylori*; **M:F** - proporción varones: mujeres (men: female); **NOS** - valoración en la escala Newcastle-Ottawa; **prev.**-prevalencia; **JB**- pacientes japoneses que residen en Brasil; **NJB**- Pacientes no japoneses que residen en Brasil.