

Peticion:

13103781

**Pedido por:**

Centro: UNIVERSITY OF WESTERN AUSTRALIA. Mail:doc-del-lib@uwa.edu.au
Dirección centro: 35 Stirling Highway . CP Ciudad: Crawley, W.A. AUSTRALIA 6009. Australia
Departamento:
Usuario:

Datos bibliograficos:

Publicacion: Helicobacter pylori [Texto impreso] : retos para el siglo XXI : microbiología, clínica y tratamient
Articulo: Marshall, BJ : Helicobacter pylori: situación actual y en los próximos diez años
Issn/Isbn:
Autores: López-Brea, Manuel
Lugar de publicacion:
Editor: Prous Science
Año: [1999]
Volumen:
Número:
Páginas: 13-20
Notas: THANKYOU / 616.98:579.835 // /9/195370. JCT.
Tipo de documento: L
Préstamo: N
Soporte solicitado: E
Medio servido: E

Datos del I curso:

Pedido a: IBNER - Biblioteca Nacional de España
Pedido el: 2011-07-27 08:38:31
Respuesta el: 0000-00-00 00:00:00
Respuesta:
Notas:

Datos del préstamo:

Prestado por: -

J.L.

Editor: Manuel López-Brea

Servicio de Microbiología
Hospital Universitario de la Princesa
Madrid

HELICOBACTER PYLORI

**Retos para el siglo XXI.
Microbiología, clínica y tratamiento**



PROUS SCIENCE
BARCELONA - PHILADELPHIA

Helicobacter pylori: situación actual y en los próximos diez años

B.J. MARSHALL

INTRODUCCIÓN

Después de 16 años del primer cultivo de *Helicobacter pylori* se han desarrollado métodos simples y adecuados para el diagnóstico y el tratamiento de la infección producida por este microorganismo, aunque aún no se han practicado en la mayoría de las personas infectadas en todo el mundo. Si bien se acepta que el microorganismo es la causa más importante de la enfermedad ulcerosa péptica, otros aspectos importantes de su epidemiología (asociación con enfermedad, importancia clínica) aún son muy controvertidos. Cuando se diagnostica a los enfermos de infección por *H. pylori* ellos siempre desean conocer cómo adquirieron la infección, si pueden o no transmitirla a su familia y si tienen algún riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Hoy sabemos que *H. pylori* es más frecuente en los países en desarrollo y que la preva-

lencia de la infección disminuye cuando aumenta el nivel socioeconómico. Esto significa que en los países occidentales la infección se concentra en los grupos menos favorecidos, minorías, inmigrantes y en las personas mayores que adquirieron el microorganismo en la infancia antes de 1940. En países desarrollados la transmisión de *H. pylori* a partir del entorno se considera muy infrecuente, con una incidencia de nuevas infecciones inferior al 1,5% al año (1). En los países en desarrollo la incidencia de nuevas infecciones es muy alta, particularmente en los primeros cinco años de la vida, comenzando en los niños con el destete y llegando al 70% en las primeras edades. Ejemplos de esta forma de adquisición se dan en Gambia (2) y Etiopía (3).

Un aspecto interesante de la adquisición de *H. pylori* es que la infección inicial puede ser transitoria. Así, en los primeros años de la vida los niños pueden adquirirla repetidamente, pudiendo desaparecer después (4). Esto sugiere que la infección inicial es transitoria o que el porcentaje de infección cró-

nica por cada episodio agudo infeccioso es del 50%. Así, en los países desarrollados donde las infecciones por *H. pylori* son muy raras la mayoría de la población permanece sin infección, y las pocas personas que la adquieren pueden tener sólo un episodio autolimitado a lo largo de su vida. Por otro lado, en aquellos en vías de desarrollo la eliminación con éxito del microorganismo se sigue inmediatamente de otra infección a partir del entorno, por ejemplo por los abastecimientos de agua en Perú (5). La persona se infecta eventualmente con una cepa de *H. pylori* que coloniza adecuadamente y conduce a una infección crónica permanente.

El que una infección aguda por *H. pylori* sea permanente puede depender de la cepa o de la presentación antigénica de la mucosa gástrica del huésped. Appelmek y cols. (6) han observado que las personas que presentan antígenos de Lewis X en la mucosa gástrica tienden a ser infectadas por cepas de *H. pylori* con antígenos de Lewis similares en sus lipopolisacáridos. Así, se ha sugerido que *H. pylori* simula a su huésped para evitar la respuesta inmunitaria del mismo (7).

Actualmente la transmisión de *H. pylori* de persona a persona no se comprende bien. Debido a que los microorganismos vivos se pueden cultivar de las heces de niños (2) y de adultos, la transmisión fecal-oral es posible cuando la higiene es deficiente (8). Sin embargo, diversos trabajos contradictorios han enfatizado que la transmisión de *H. pylori* en países desarrollados no se conoce bien. Por ejemplo, en Bélgica Blecker y cols. (9) encuentran que muy pocas

madres (menos del 5%) transmiten su propia infección a sus hijos en el primer año de la vida. Así pues, la transmisión oral-oral no parece muy verosímil. Por el contrario, Rothenbacher y cols. (10) observaron que la adquisición de la infección fue infrecuente en niños alemanes, aunque más alta en turcos emigrantes de similar nivel socioeconómico. Los mismos autores encuentran que *H. pylori* fue más frecuente en bebedores de café y aparentemente menos frecuente en aquellos que bebían más alcohol (11). También observan que la transmisión de *H. pylori* de madre a hijo parece ser menor si aquella es fumadora de cigarrillos (12). Todas estas observaciones apoyan claramente la idea de que los factores predisponentes para la transmisión de *H. pylori* dentro de la familia no se comprenden bien.

Son necesarios medios simples y bien definidos de cultivo de *H. pylori* antes de la utilización de técnicas moleculares que sirvan para etiquetar los aislamientos individuales dentro de las familias. La evidencia actual sugiere que en países en desarrollo es fundamental mejorar el nivel de vida o al menos la calidad de los abastecimientos de agua para protegerse del contagio de *H. pylori*. Estas consideraciones se apoyan en datos como los provenientes de China (13) y el sudeste de Asia (14), donde la reinfección después de la erradicación de *H. pylori* es infrecuente, incluso aunque la población se encuentra infectada en más del 50%. De manera similar, los adultos que viajan a países en vías de desarrollo raramente se infectan por *H. pylori* (15).

FISIOPATOLOGÍA

Sabemos que *H. pylori* sobrevive en el medio ácido gracias a su enzima ureasa. Además, ésta ayuda a la colonización por otros mecanismos, ya que mutantes de *H. pylori* ureasa negativos no colonizan a los cerdos libres de gérmenes, incluso cuando estos animales se hacen aclorhídricos mediante la administración de omeprazol (16). Así, la enzima ureasa puede tener otras funciones, como la de interferir en la inmunidad humoral o celular. Al menos dos estudios recientes avalan estas consideraciones. Blanchard y cols. (17) encuentran que los anticuerpos frente a la ureasa podrían proteger a los ratones de la infección por *Helicobacter felis* aunque no inactiven la enzima ureasa. De igual manera, la ureasa de *H. pylori* impide la opsonización por el complemento C3 (18).

La presencia de la isla de patogenicidad *cagA* se correlaciona con el aumento de la inflamación de la mucosa gástrica, del riesgo de úlcera duodenal y de cáncer gástrico (19, 20). El hecho de que muchas personas están infectadas por *H. pylori* puede ofrecernos una oportunidad para seleccionar potencialmente los casos más graves de infección, como las úlceras pépticas y/o el cáncer gástrico (21). Esto se puede aplicar en los países occidentales, pero puede ser menos importante en los países en desarrollo, donde casi todos los aislamientos de *H. pylori* son actualmente *cagA* positivos, estando la mayoría de la población expuesta a los riesgos de las complicaciones en cualquier caso. Se necesitan más estudios que nos ayuden a definir la interacción de

H. pylori con los factores del entorno tales como la dieta.

Una área de gran interés es el control de la unión de *H. pylori* a la mucosa gástrica. El microorganismo parece unirse a los antígenos de Lewis B y tiende a simular la presentación antigénica de la mucosa gástrica, quizá como forma de evitar el sistema inmunitario (6). Ya que no todos los mamíferos presentan colonización gástrica con microorganismos espirales, muchas especies deben haber desarrollado una defensa inmunológica eficaz contra *Helicobacter*, o no poseen las proteínas de la mucosa necesarias para la unión. Futuros estudios de animales libres de *Helicobacter* pueden conducir a estrategias de vacunas para humanos.

DIAGNÓSTICO

Los últimos diez años han supuesto numerosas posibilidades de diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Los métodos indirectos son universalmente más convenientes cuando no se requiere la endoscopia. La desventaja es que no pueden demostrar la infección actual. Por ejemplo, se sabe que los anticuerpos IgG frente a *H. pylori* permanecen elevados durante varios años después de la erradicación (22), así que las pruebas serológicas, particularmente las rápidas en consulta, a partir de suero o sangre total, no son útiles para demostrar la curación de la infección en los meses inmediatamente posteriores al tratamiento. En muchos enfermos esto no es un requerimiento urgente, y el médico se conforma

con esperar hasta que el título de anticuerpos descienda al menos después de seis meses.

Cuando se requiere una prueba más segura e inmediata de la erradicación de *H. pylori*, el test del aliento de la urea es el método más seguro, bien con ^{13}C (23) o ^{14}C (24). Desgraciadamente, los tests directos tienen la desventaja de que dependen de un número determinado de bacterias en la mucosa gástrica, y esto puede influir negativamente (resultados falsos negativos) cuando se han utilizado medicaciones recientes, tales como los antibióticos y el omeprazol (25).

La detección antigénica del microorganismo en las heces es el método más recientemente desarrollado (26). En el futuro, la identificación molecular o el cultivo de las heces de *H. pylori* pueden ser métodos diagnósticos más modernos. Cuando estén disponibles, nos permitirán realizar pruebas de sensibilidad a los antibióticos y conocer la epidemiología molecular de la infección, particularmente en los países en vías de desarrollo.

TRATAMIENTO

En los últimos cinco años se han introducido tratamientos antibióticos que combinan la disminución del ácido con varios agentes antimicrobianos. Así, hoy día es común la utilización de diferentes terapias con porcentajes de curación de aproximadamente el 90%. Aún existen problemas cuando intentamos tratar enfermos con alergia a las penicilinas y aquellos que presentan resistencia al metronidazol. Por este

motivo, serán importantes los posteriores avances en el tratamiento de la infección por *H. pylori*.

Las terapias más modernas se administran solamente durante siete días, pero requieren dos dosis diarias (al menos) con cuatro a diez comprimidos. En el futuro se desea el tratamiento con un solo agente una vez al día. Se han evaluado *in vitro* un número importante de antibióticos, y actualmente *H. pylori* aparece en la lista de los patógenos gastrointestinales más importantes para los que se ensayan nuevos fármacos antimicrobianos.

En los países en vías de desarrollo, donde la terapia combinada con omeprazol, claritromicina y amoxicilina puede ser prohibitiva, los investigadores han demostrado que asociaciones más simples de fármacos genéricos también son razonablemente eficaces (por ejemplo, la de bismuto, amoxicilina, tetraciclina y furazolidona) (27-29).

De hecho, *H. pylori* no se hace fácilmente resistente a bismuto, tetraciclina, penicilina o furazolidona. Así, estos agentes pueden formar parte de las terapias no caras y moderadamente eficaces. La adición de nuevos agentes bactericidas a los fármacos mencionados nos permitirá mantener un tratamiento eficaz a pesar de las resistencias cambiantes en *H. pylori*. En un futuro próximo veremos que la resistencia a metronidazol aumenta en países desarrollados y en vías de desarrollo, y que también puede extenderse a los macrólidos. Actualmente son preocupantes las observaciones de aislamientos raros de cepas resistentes a la penicilina (30).

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

La úlcera duodenal es infrecuente en Australia y Estados Unidos, donde el tratamiento de *H. pylori* ha sido popular durante varios años. Sin embargo, como la población envejece, la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) ha inducido úlceras, llegando a ser éstas más frecuentes.

Se ha suscitado una inusual controversia: la de si el tratamiento de la infección por *H. pylori* beneficia a los enfermos que desarrollan una úlcera mientras están tomando AINE. En la mayoría de los estudios, la prevalencia de la infección no ha sido diferente de la encontrada en la población control estudiada. Además, varios estudios recientes han observado pocos beneficios. Por ejemplo, Hawkey y cols. (31) encuentran que las úlceras duodenales se curan con omeprazol, independientemente de la presencia de *H. pylori*, y que las úlceras gástricas asociadas a AINE se curan algo antes si *H. pylori* permanece. Esto sugiere que *H. pylori*, probablemente por la estimulación de la producción de prostaglandinas en la mucosa gástrica y en el borde de la úlcera, inhibe los efectos deletéreos de los AINE. Sin embargo, Chan y cols. (32), en Hong Kong, demostraron que los enfermos que tomaban AINE podían ser protegidos del subsecuente desarrollo de una úlcera péptica si se erradicaba *H. pylori* antes de comenzar una terapia con AINE. Se requieren más estudios sobre la interacción de los fármacos, particularmente AINE, con *H. pylori* y la mucosa gástrica para comprender completamente estos hallazgos y poder individualizar el tra-

tamiento en diferentes enfermos. En un futuro próximo, pueden llegar a estar disponibles AINE selectivos que sean eficaces en las articulaciones (inhibiendo la respuesta antiinflamatoria) pero sin dañar la integridad de la barrera de la mucosa gástrica por la inhibición en aquéllas de la producción de prostaglandinas (33).

CÁNCER GÁSTRICO

Aunque el cáncer gástrico aún permanece como una de las enfermedades malignas más frecuentes en el mundo (34), existe una paradoja: no es particularmente frecuente en África y Oriente Próximo, donde la infección por *H. pylori* es muy prevalente, afectando al menos al 70% de la población. En Asia, sin embargo, los porcentajes de cáncer gástrico tienden a correlacionarse con la infección por *H. pylori*. Este hecho sugiere que los factores ambientales afectan a la progresión de la gastritis a través de la metaplasia intestinal y de la atrofia a cáncer gástrico. Los actuales estudios moleculares intentan determinar si cepas particulares de *H. pylori* son las causantes. También existe una continua investigación sobre el efecto de factores externos como la dieta.

Sin embargo, hay razones optimistas. En Japón, donde el cáncer gástrico es particularmente frecuente, se ha apreciado una disminución de la incidencia en jóvenes paralelamente a la de la infección por *H. pylori* en personas menores de 40 años. Igualmente, la incidencia total de cáncer gástrico en este país no está aumentando, incluso en la población de mayor edad. Aparente-

mente la mejoría en la calidad de vida ha conducido a una muy baja incidencia de nuevas infecciones en personas menores de 20 años, por lo que hay un grupo de personas que no presentan infección (35). Son de interés los estudios que demuestran que actualmente los japoneses jóvenes-adultos tienen una secreción ácida más potente comparada con la de los sujetos *H. pylori* negativos estudiados hace 20 años. Quizá las mejoras en la nutrición produzcan una secreción ácida más potente, suponiendo un retraso en la aparición de aclorhidria a partir de la gastritis atrófica y un menor riesgo de cáncer gástrico.

VACUNA

Desde hace al menos cinco años varios grupos han estado estudiando la posibilidad de crear vacunas frente a *H. pylori*. La mayoría de los agentes se prueban utilizando un modelo de ratón infectado por *H. pylori* (36) o *H. felis* (37). Ambos modelos presentan algunas deficiencias: por ejemplo, el ratón infectado por *H. pylori* no representa una infección natural, y por consiguiente puede ser más fácil erradicarla o prevenirla. El ratón infectado por *H. felis* es más difícil de erradicar. Sin embargo, ambos son capaces de ser modificados por la vacunación con antígenos de *H. pylori* y adyuvantes como la toxina colérica (38) o la toxina vacuolizante de *H. pylori* (39).

Las estrategias de vacunas frente a *H. pylori* implican inicialmente la identificación de las proteínas antigénicas de superficie que parecen ser necesarias para la coloni-

zación. El objetivo es proveer a los países occidentales de una vacuna oral que elimine la infección consiguiendo una curación permanente sin los efectos adversos de los antibióticos. En los países en desarrollo se administraría una vacuna a los niños pequeños y a los más mayores en combinación con medidas de higiene general, con lo cual se prevendrían nuevas infecciones.

El desarrollo de la vacuna requiere varios años para cada situación y aún se encuentra en fases iniciales. Por consiguiente es improbable que asistamos a una amplia utilización de vacunas antes de diez años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roosendaal, R., Kuipers, E.J., Buitenwerf, J. y cols. *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: Evidence of a continuous decrease of infection rates in childhood. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1480-1482.
2. Thomas, J.E., Gibson, G.R., Darboe, M.K., Dale, A., Weaver, L.T. *Isolation of Helicobacter pylori from human faeces*. *Lancet* 1992; 340: 1194-1195.
3. Lindkvist, P., Asrat, D., Nilsson, I. y cols. *Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: Comparison of a high and a low prevalence country*. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 181-184.
4. Klein, P.D., Gilman, R.H., Leon-Barua, R., Díaz, F., Smith, E.O., Graham, D.Y. *The epidemiology of Helicobacter pylori in Peruvian children between 6 and 30 months of age*. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2196-2200.
5. Hultén, K., Han, S.W., Enroth, H. y cols. *Helicobacter pylori in the drinking water in Peru*. *Gastroenterol* 1996; 110: 1031-1035.
6. Appelmek, B.J., Simoons-Smit, I., Negrini, R. y cols. *Potential role of molecular mimicry between Helicobacter pylori lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity*. *Infect Immun* 1996; 64: 2031-2040.

7. Wirth, H.P., Yang, M., Peek, R.M., Jr., Tham, K.T., Blaser, M.J. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterol* 1997; 113: 1091-1098.
8. Kelly, S.M., Pitcher, M.C., Farmery, S.M., Gibson, G.R. *Isolation of Helicobacter pylori* from feces of patients with dyspepsia in the United Kingdom. *Gastroenterol* 1994; 107: 1671-1674.
9. Blecker, U., Lanciers, S., Keppens, E., Vandenas, Y. *Evolution of Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; 19: 87-90.
10. Rothenbacher, D., Bode, G., Berg, G. y cols. *Prevalence and determinants of Helicobacter pylori* infection in preschool children: A population-based study from Germany. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 135-141.
11. Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G., Adler, G. *Relation of smoking and alcohol and coffee consumption to active Helicobacter pylori* infection: Cross sectional study [see comments]. *BMJ* 1997; 315: 1489-1492.
12. Brenner, H., Rothenbacher, D., Bode, G., Gommel, R., Berg, G., Adler, G. *Parental smoking and infection with Helicobacter pylori* - a population based study among pre-school children in Southern Germany. *Epidemiol* 1998 (In press).
13. Mitchell, H.M., Hu, P., Chi, Y., Chen, M.H., Li, Y.Y., Hazell, S.L. *A low rate of reinfection following effective therapy against Helicobacter pylori* in a developing nation (China). *Gastroenterol* 1998; 114: 256-261.
14. Goh, K.L., Navaratnam, P., Peh, S.C. *Reinfection and duodenal ulcer relapse in south-east Asian patients following successful Helicobacter pylori* eradication: Results of a 2-year follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 1157-1160.
15. Lindkvist, P., Wadstrom, T., Giesecke, J. *Helicobacter pylori* infection and foreign travel. *J Infect Dis* 1995; 172: 1135-1136.
16. Eaton, K.A., Krakowka, S. *Effect of gastric pH on urease-dependent colonization of gnotobiotic piglets by Helicobacter pylori*. *Infect Immun* 1994; 62: 3604-3677.
17. Blanchard, T.G., Czinn, S.J., Maurer, R., Thomas, W.D., Soman, G., Nedrud, J.G. *Urease-specific monoclonal antibodies prevent Helicobacter felis* infection in mice. *Infect Immun* 1995; 63: 1394-1399.
18. Rokita, E., Makristathis, A., Presterl, E., Rotter, M.L., Hirschl, A.M. *Helicobacter pylori* urease significantly reduces opsonization by human complement. *Gut* 1998; 43 (Suppl. 2): A31 (Abstract).
19. Atherton, J.C., Peek, R.M., Jr., Tham, K.T., Cover, T.L., Blaser, M.J. *Clinical and pathological importance of heterogeneity in vacA, the vacuolating cytotoxin gene of Helicobacter pylori*. *Gastroenterol* 1997; 112: 92-99.
20. Censini, S., Lange, C., Xiang, Z. y cols. *cagA*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 14.648-14.653.
21. Chow, W.H., Blaser, M.J., Blot, W.J. y cols. *An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588-900.
22. Kosunen, T.U., Seppala, K., Sarna, S., Sipponen, P. *Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titres after eradication of Helicobacter pylori*. *Lancet* 1992; 339: 893-895.
23. Graham, D.Y., Klein, P.D., Evans, D.J.J. y cols. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet* 1987; 1: 1174-1177.
24. Marshall, B.J., Warren, J.R., Francis, G.J., Langton, S.R., Goodwin, C.S., Blincow, E.D. *Rapid urease test in the management of Campylobacter pyloridis-associated gastritis*. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 200-210.
25. Chey, W.D., Spybrook, M., Carpenter, S., Nosrtrant, T.T., Elta, G.H., Scheiman, J.M. *Prolonged effect of omeprazole on the ¹⁴C-urea breath test*. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 89-92.
26. Vaira, D., Menegatti, M., Acciardi, C. y cols. *"Antigen" assay based on stool specimen for the detection and the follow-up of Helicobacter pylori*. Preliminary Report. *Gastroenterol* 1998; 114: A317 (Abstract).
27. Coelho, L.G., Passos, M.C., Chausson, Y. y cols. *Duodenal ulcer and eradication of Helicobacter pylori* in a developing country. An 18-month follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 362-366.

28. Coelho, L.G., Passos, M.C., Chausson, Y., Castro, L. *Five-day bismuth-free triple therapy for the eradication of Helicobacter pylori and reduction of duodenal ulcer relapse*. Am J Gastroenterol 1991; 86: 971-1055.
29. Graham, D.Y., Lew, G.M., Ramirez, F.C., Genta, R.M., Klein, P.D., Malaty, H.M. *Short report: A non-metronidazole triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection - tetracycline, amoxicillin, bismuth*. Aliment Pharmacol Ther 1993; 7: 111-113.
30. Dore, M.P., Osato, M.S., Reddy, S.G., Graham, D.Y., Sepúlveda, A.R. *Susceptibility of amoxicillin-resistant H. pylori to different β -lactam antibiotics*. Gastroenterol 1998; 114: A109 (Abstract).
31. Hawkey, C.J., Tullassay, Z., Szczepanski, L. y cols. *Failure of Helicobacter pylori eradication to influence site-specific relapse in high risk NSAID users: Results of large six month double blind randomised controlled clinical trial*. Gastroenterol 1998; 114: A145 (Abstract).
32. Chan, F.K., Sung, J.J., Chung, S.C. y cols. *Randomised trial of eradication of Helicobacter pylori before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers*. Lancet 1997; 350: 975-979.
33. Marshall, B.J. *NSAIDs and Helicobacter pylori: Therapeutic implications*. Lancet 1998; 352: 1001-1003.
34. Muñoz, N. *Gastric cancer and Helicobacter pylori [Review] [33 refs]*. Eur J Cancer Prev 1996; 5: 405-408.
35. Asaka, M., Kimura, T., Kudo, M. y cols. *Relationship of Helicobacter pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population*. Gastroenterol 1992; 102: 760-766.
36. Ghiara, P., Rossi, M., Marchetti, M. y cols. *Therapeutic intragastric vaccination against Helicobacter pylori in mice eradicates an otherwise chronic infection and confers protection against reinfection*. Infect Immun 1997; 65: 4996-5002.
37. Lee, A., O'Rourke, J., De Ungria, M.C., Robertson, B., Daskalopoulos, G., Dixon, M.F. *A standardized mouse model of Helicobacter pylori infection: Introducing the Sydney strain*. Gastroenterol 1997; 112: 1386-1397.
38. Lee, A., Chen, M. *Successful immunization against gastric infection with Helicobacter species: Use of a cholera toxin B-subunit-whole-cell vaccine*. Infect Immun 1994; 62: 3594-3597.
39. Luzzi, I., Pezzella, C., Caprioli, A., Covacci, A., Bugnoli, M., Censini, S. *Detection of vacuolating toxin of Helicobacter pylori in human faeces*. Lancet 1993; 341: 1348.