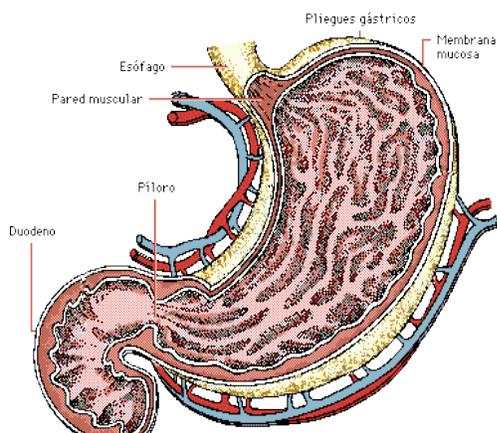


**INSTITUTO COSTARRICENSE DE ACUEDUCTOS Y  
ALCANTARILLADOS**

**LABORATORIO NACIONAL DE AGUAS**



**EVOLUCION DE ALGUNOS ASPECTOS  
EPIDEMIOLOGICOS Y ECOLOGICOS DEL  
CANCER GASTRICO EN COSTA RICA**

**PREPARADO POR: M.Sc. Darner Mora Alvarado**

**SETIEMBRE, 2002**



**Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados  
Centro de Documentación e Información  
UEN Investigación y Desarrollo**



**AUTORIZACIÓN INSTITUCIONAL PARA PUBLICAR TESIS, ESTUDIOS,  
ARTÍCULOS Y/O INFORMES PROPIEDAD INTELECTUAL DE AyA EN  
EL REPOSITORIO DIGITAL DEL CEDI**

**Yo, Annette Henchoz Castro**

---

**N° Cédula: 1-0725-0409**

---

**Dependencia: Gerencia General**

---

Autorizo como Sub Gerente General y representante legal del Instituto Costarricense de Acueductos y Alcantarillados (AyA) cédula jurídica 4-000-042138 al Centro de Documentación e Información (CEDI) de la UEN Investigación y Desarrollo la inclusión, publicación y difusión en su Repositorio Digital, Catálogo en línea (OPAC) y la intranet institucional de la documentación incluida en la lista adjunta.

Se trata de estudios y documentos cuyos derechos intelectuales y de uso son exclusivos de nuestra institución.

**E-mail:** [centrodoc@aya.go.cr](mailto:centrodoc@aya.go.cr) **N° Teléfono:** 2242-5487

Annette  
Henchoz Castro

Firmado digitalmente por  
Annette Henchoz Castro  
Fecha: 2019.11.25 16:07:20  
-06'00'

**Firma:** \_\_\_\_\_

# EVOLUCIÓN DE ALGUNOS ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ECOLÓGICOS DEL CÁNCER GÁSTRICO EN COSTA RICA

Darner Mora Alvarado  
Master en Salud Pública  
Director Laboratorio Nacional de Aguas

## RESUMEN

La presente investigación aborda la evolución de algunos aspectos epidemiológicos y ecológicos relacionados con el cáncer gástrico, en el período comprendido entre 1969 a 1999. Para efectos prácticos el estudio se divide en dos partes; la primera es el análisis descriptivo, por cantones y provincias, de los cambios en las tasas de incidencia/100.000 habitantes, en los períodos de 1969-1973, 1981-1983 y 1994-1996. Para tal efecto las tasas se dividieron en cuatro grupos: muy baja (“MB”), baja (“B”), alta (“A”) y muy alta (“MA”) incidencia. Además, se estudió el comportamiento de las tasas de mortalidad del cáncer gástrico en varones, mujeres y la relación entre ambos, en el período 1980-1999. Por otro lado, se evaluó el pronóstico o expectativa establecido en 1985 por Jorge Villalobos, quien indicó que los cantones de Pérez Zeledón y Coto Brus pasarían de ser, en las próximas décadas, de “B” a “A” y “MA” incidencia. La segunda parte consiste en estudios analíticos, en donde se evalúa la posible relación o asociación estadística entre los contenidos de nitratos y dureza total (mg/L), en las aguas para consumo humano (promedio de cantones), y las tasas de incidencia de cáncer gástrico en 80 cantones con información disponible.

Para cumplir con estos objetivos se utilizaron investigaciones realizadas por Ligia Moya, Mario Miranda, Rafaela Sierra, Juan Jaramillo y Jorge Villalobos, y datos proporcionados por el Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud. Los estudios analíticos de la segunda etapa se realizaron utilizando datos del Laboratorio Nacional de Aguas y las tasas promedio de cáncer gástrico del trienio 1994-1996. Los resultados indican variación en las tasas de incidencia, emergiendo cantones como Pérez Zeledón, Coto Brus, Corredores y Hojancha, clasificados como de “A” y “MA” incidencia de cáncer gástrico en el último período en estudio. En el caso de las tasas de mortalidad/100.000 hab, se observa una disminución de 3.6 puntos en varones y un aumento de 1 punto en mujeres, en el período 1980-1999. Con respecto a las predicciones de Jorge Villalobos, se confirman las mismas y se reflexiona sobre el factor de riesgo del *Pteridium aquilinum* (“helecho macho”). En el caso de la posible asociación estadística entre los contenidos de nitratos y dureza total del agua para consumo humano y las tasas de incidencia de cáncer gástrico, se demuestra que no hay asociación significativa, es decir, estos parámetros químicos no tienen relación con la incidencia de esta neoplasia, al menos en Costa Rica.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer, gástrico, evolución, epidemiológicos, ecológicos, tasas, incidencia, mortalidad, trienio, promedio, asociación, neoplasia.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer gástrico (CG) constituye una de las principales causas de muerte en Costa Rica. La tasa de mortalidad por 100.000 habitantes fue de 18.9 y 11.1 para hombres y mujeres, respectivamente, en 1999 <sup>(1)</sup>. En las últimas décadas se han mencionado varios factores de riesgo para padecer CG; entre ellos se pueden citar la constitución genética, dieta, edad, migración, altitud territorial y el contacto con carcinógenos ambientales <sup>(2)</sup>. En este sentido, algunos investigadores han abordado diferentes aspectos epidemiológicos y ecológicos como las características químicas de los suelos, alimentos y agua para consumo humano (ACH), en donde se incluye la presencia de nitratos y nitritos <sup>(3, 4, 5, 6 y 7)</sup>, además de la altitud (msnm) de los cantones y la presencia e ingesta por parte del ganado vacuno de *Pteridium aquilinum* (helecho macho) <sup>(8 y 9)</sup>. Por otro lado, en los últimos 15 años se ha vinculado a la bacteria *Helicobacter pylori* con la causalidad de gastritis crónica, úlcera atrófica y como precursora de CG <sup>(10, 11 12 13 14 y 15)</sup>. En razón de lo anterior y considerando la alta incidencia de este tumor maligno en nuestro país, se realizó la presente investigación, con el objetivo principal de analizar la evolución, por provincias y cantones, de las tasas de incidencia por 100.000 habitantes en los períodos de 1969-1973, 1981-1983 y 1994-1996. Por otra parte, se estudia la mortalidad en los últimos 20 años, abordándose algunos aspectos ecológicos como contenidos de dureza total y nitratos (mg/L) en las ACH y su posible asociación estadística con la incidencia de CG por cantones y, además, se analizan las investigaciones abordadas por Jorge Villalobos y el cumplimiento de sus pronósticos sobre los cantones con mayor presencia de helecho macho y la incidencia de CG en Costa Rica.

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

Para cumplir con el objetivo antes mencionado, la presente investigación se divide en dos partes. La primera es un estudio descriptivo, que incluye la evolución de aspectos epidemiológicos con la comparación de los cantones y provincias con mayor incidencia de CG, en los tres períodos de estudio, además del análisis de las tasas de mortalidad, para hombres y mujeres, en los últimos 20 años. En el mismo sentido descriptivo, se

estudia las conclusiones y proyecciones de las publicaciones realizadas por Jorge Villalobos, con respecto a la relación del hehecho macho y el CG. La segunda parte incluye estudios analíticos sobre los contenidos cantonales de dureza total y nitratos en las ACH, y su posible relación con la incidencia de CG, en el período 1994-1996.

## **2.1 Etapa descriptiva**

### **2.1.1 Análisis de mortalidad por cáncer gástrico**

El análisis de las tasas de mortalidad por CG/100.000 hab. se obtuvieron del Registro Nacional de Tumores, del período comprendido entre 1980 y 1999 <sup>(16)</sup>. Dichos datos se grafican usando la tasa de CG de varones, mujeres y la razón entre ambos.

### **2.1.2 Evolución de las tasas de incidencia de cáncer gástrico/100.000 habitantes**

El estudio de la evolución de las tasas de incidencia de CG por cantones y provincias, se realizó utilizando los períodos 1969-1973, 1981-1983 y 1994-1996. En estos períodos se realizaron distribuciones y mapeos comparativos de la incidencia de CG por cantones, para lo cual se estableció un procedimiento uniforme para seleccionar cuatro grupos de cantones, de acuerdo con la incidencia promedio de CG.

#### **2.1.2.1 Distribución y mapeo de la incidencia de cáncer gástrico por cantones**

Los resultados de las tasas de incidencia de CG de cada período se distribuyeron en cuatro grupos: cantones con muy alta (“MA”), alta (“A”), baja (“B”) y muy baja (“MB”) incidencia.

#### **A. Procedimiento para seleccionar los cuatro grupos de cantones**

Se determinó la tasa general de incidencia promedio de CG/100.000 habitantes de Costa Rica. Se calcularon los promedios aritméticos de los cantones con mayor y menor incidencia, en cada período de estudio. Los grupos de “A” y “MA” se definieron determinando el promedio aritmético entre la tasa general y el promedio de los cinco cantones de mayor incidencia. Los grupos de “B” y “MB” se calcularon de igual manera

que el punto anterior, pero usando los cinco cantones con menor incidencia. Las fórmulas utilizadas fueron las siguientes:

**INCIDENCIA:**

>C hasta B = MA  
TGCG hasta C = A  
<F hasta D = MB  
TGCG hasta F = B

$$\text{"A" y "MA"} = \frac{\text{TGCG} + \text{B}}{2} = \text{C}$$

$$\text{"B" y "MB"} = \frac{\text{TGCG} + \text{D}}{2} = \text{F}$$

TGCG: Tasa general de CG/100.000 habitantes del período.

B: promedio aritmético de los cinco cantones con mayor incidencia de CG.

D: promedio aritmético de los cinco cantones con menor incidencia de CG.

### **B. Mapeo por colores de la incidencia de cáncer gástrico por cantones**

Una vez realizada la distribución de cada tasa de incidencia de CG cantonal, en cada grupo definido anteriormente, se mapea por colores: "MA" (rojo), "A" (amarillo), "B" (azul) y "MB" (verde), lo cual nos permite visualizar la evolución cantonal de CG en los tres períodos de estudio.

#### **2.1.2.2 Distribución de las tasas de incidencia por provincias**

Los cambios de las tasas de incidencia promedio para cada provincia, en los tres períodos de estudio, se presentan mediante gráficos comparativos.

#### **2.1.3 Análisis de las conclusiones y proyecciones de los estudios de Jorge Villalobos sobre el "Pteridium aquilinum" y al alta incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica**

Dentro del marco del estudio realizado por Jorge Villalobos, en donde establece alguna relación del helecho *Pteridium aquilinum* (helecho macho), como posible factor de riesgo de contraer CG, resulta de suma importancia extraer algunos aspectos importantes a considerar:

#### **A. Definiciones importantes**

***Pteridium aquilinum* (PA):** helecho perteneciente a la familia de las pteridáceas, localizado en potreros de zonas altas de Costa Rica.

**Hematuria Enzoótica Bovina (HEB):** enfermedad que se caracteriza por la formación de tumores y lesiones sangrantes en la vejiga, que unido a una depresión de la médula ósea produce una fuerte depresión en el animal, que lo conduce a la muerte.

## **B. Conclusiones y proyecciones**

- ↪ PA crece en suelos erosionados y poco fértiles de las provincias de la Meseta Central, Coto Brus, Montes de Oro y las estribaciones de la Cordillera de Guanacaste. La HEB se localiza en zonas donde hay PA.
- ↪ Las zonas con “A” y “Ma” prevalencia de CG coinciden con las zonas donde hay PA y HEB, excepto en Coto Brus y Pérez Zeledón, lo que indica que las personas están expuestas al PA.
- ↪ La baja incidencia de CG en los habitantes de Pérez Zeledón y Coto Brus, se debe a que la gente “nativa” es muy joven.
- ↪ Se prevé un aumento significativo en las tasas de incidencia de CG entre los nacidos en esos cantones.

## **2.2 Etapa analítica**

### **2.2.1 Contenidos de nitratos y dureza total del agua y su posible asociación con cáncer gástrico**

#### **A. Contenidos de nitratos versus cáncer gástrico por cantones**

Se presentan la correlación lineal “r” , aprovechando la investigación realizada por Urbina, Azucena y Mora, Darner en 1992.

#### **B. Dureza total del ACH versus cáncer gástrico por cantones**

Utilizando los resultados promedio de los contenidos de dureza total del ACH y las tasas de CG por cantones, en el período 1994-1996, se realizaron dos tipos de análisis estadístico. El primero es una correlación lineal (“r”); el segundo es una distribución de frecuencias usando dos grupos: los cantones que tienen ACH con menos de 90 mg/L de dureza total y los que presentan concentraciones mayores o iguales. En ambos grupos se determinaron las tasas promedio de incidencia de CG/100.000 hab.,

posteriormente se realizó una prueba de hipótesis al 95% de confianza. Para este último análisis se plantearon las siguientes hipótesis:

**Hipótesis investigativa (Ha):** el consumo prolongado de aguas blandas (<90 mg/L de dureza total) aumenta el riesgo de padecer CG, debido a la lixiviación de oligoelementos causada por la corrosión de las tuberías y tanques de almacenamiento.

**Hipótesis estadística (Ho):** las tasas promedio de CG de ambos grupos (menores y mayores a 90 mg/L de dureza total en el ACH), no tienen diferencia estadística significativa al 95% de confianza. La fórmula utilizada se presenta a continuación:

$$H_0: \mu_1 - \mu_2 = 0$$

$$H_a: \mu_1 - \mu_2 \neq 0$$

Ho: Hipótesis nula

Ha: Hipótesis alternativa

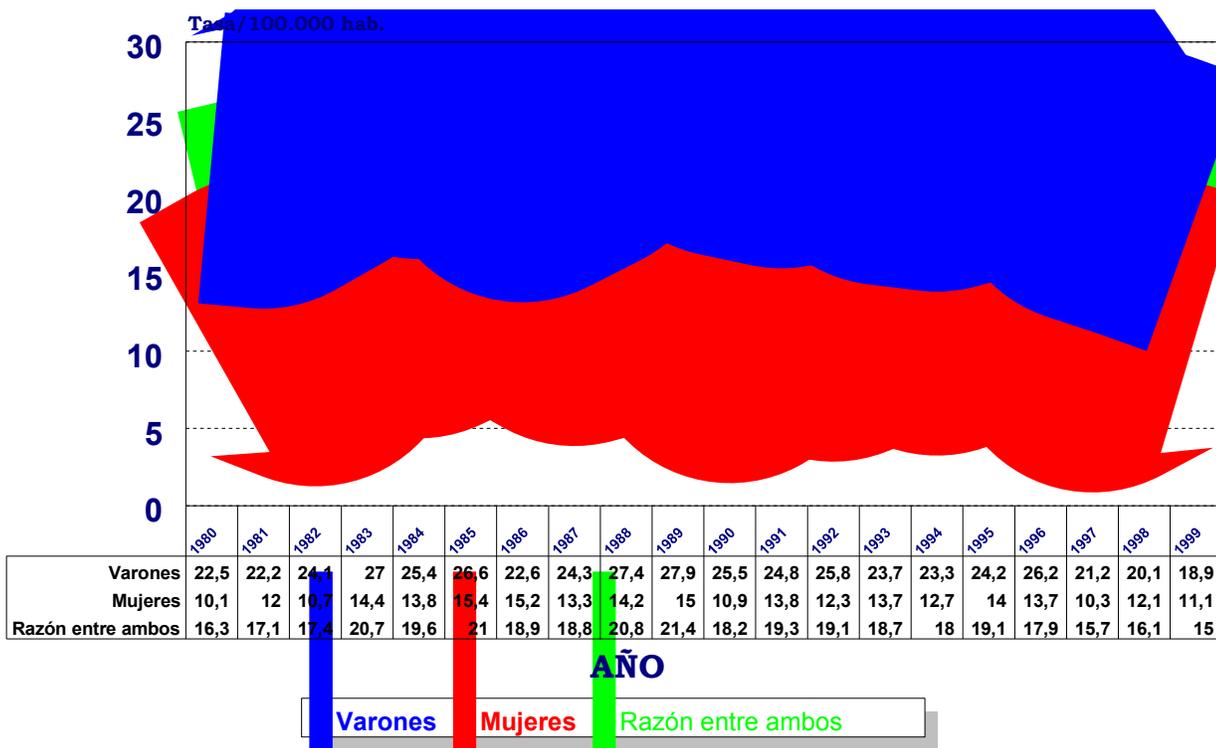
$$Z = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2) - (\mu_1 - \mu_2)}{\sqrt{\frac{DS_1^2}{n_1} + \frac{DS_2^2}{n_2}}}$$

### 3. RESULTADOS

#### 3.1 Mortalidad por cáncer gástrico

En la figura 1 se presentan los resultados de las tasas de mortalidad por CG/100.000 hab. en el período 1980-1999.

**Figura 1. Mortalidad por tumor maligno de estómago según año de ocurrencia y sexo en Costa Rica - Período 1980-1999**

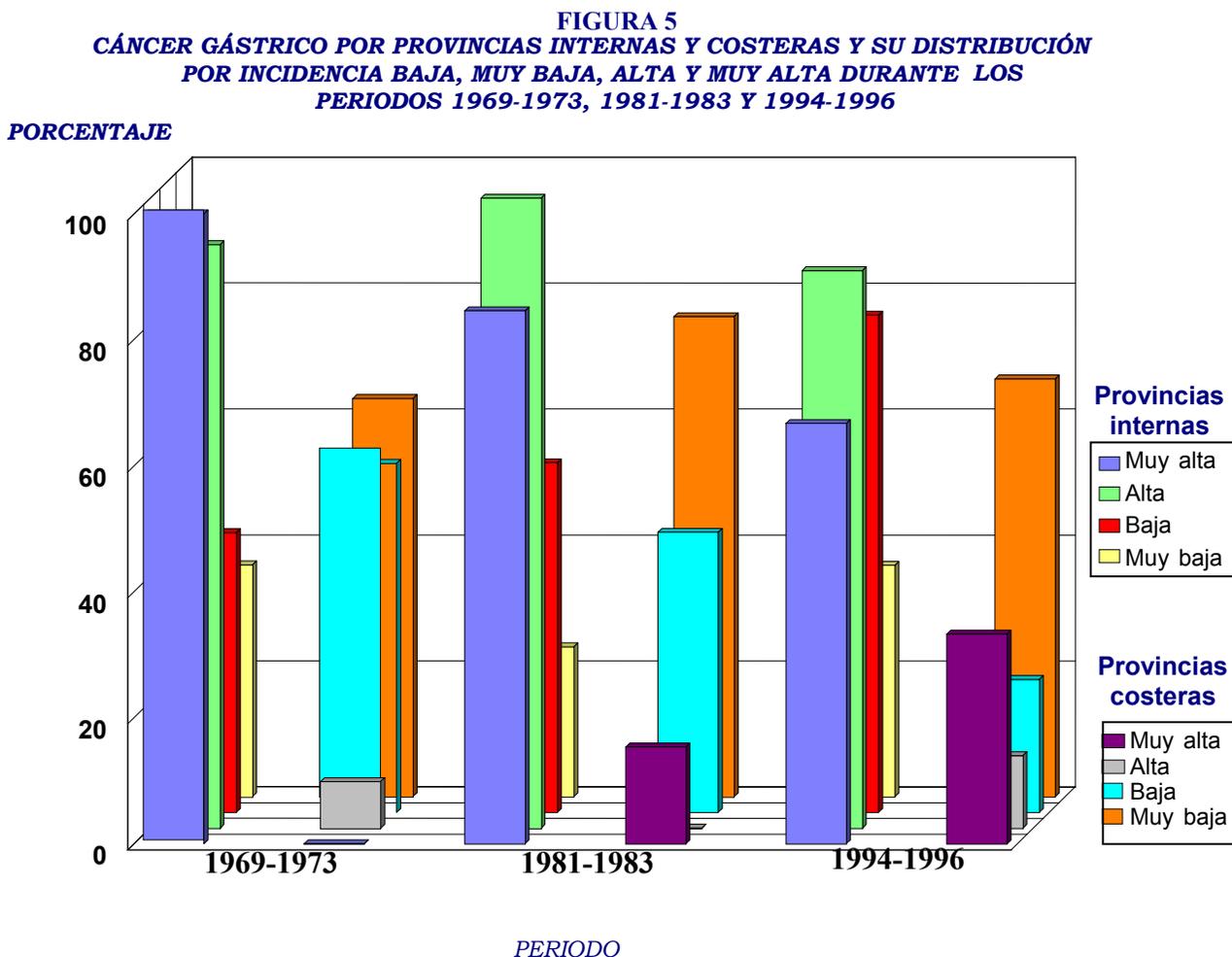


#### 3.2 Evolución de la incidencia de CG/100.000 hab. en los períodos 1969-1973, 1981-1983 y 1994-1996

En las figuras 2, 3 y 4 se presentan los mapas de los períodos en estudio, codificados por cantones con Muy Alta (“MA”), Alta (“A”), Baja (“B”) y Muy Baja (“MB”) incidencia de CG.

### 3.3 Incidencia de cáncer gástrico por provincias

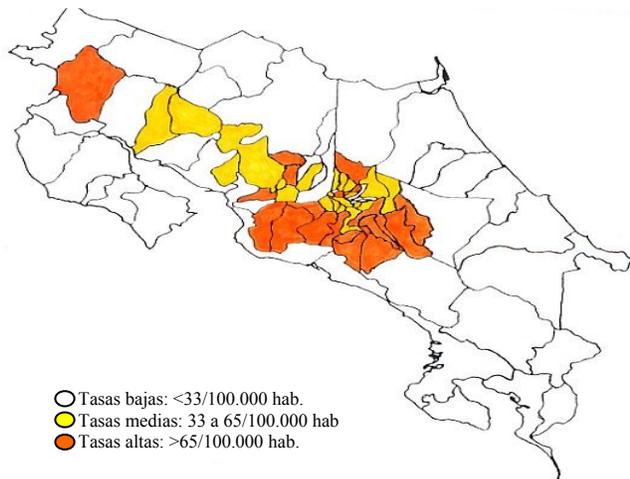
En la figura 5 se presenta la distribución, por provincias internas y costeras, de las incidencias de CG/100.000 hab., agrupados por “MA”, “A”, “B” y “MB” incidencia.



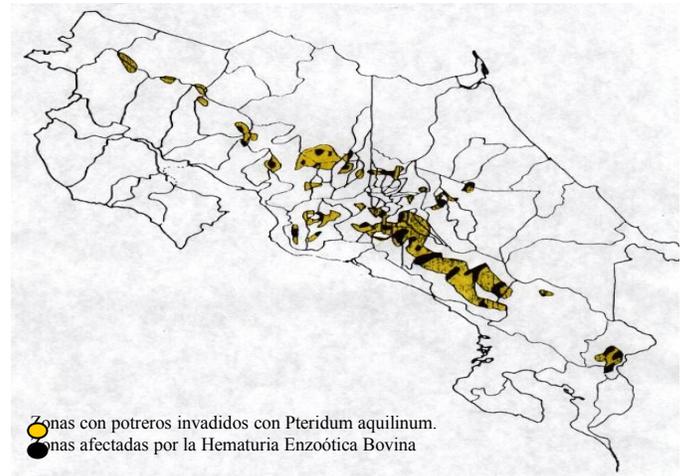
### 3.4 Evolución de las conclusiones y pronósticos de los estudios de Jorge Villalobos sobre el “*Pteridium aquilinum*”

En 1985, Jorge Villalobos publicó el estudio “Carcinogenicidad del *Pteridium aquilinum* y Alta Incidencia de Cáncer Gástrico en Costa Rica”. En las figuras 6 y 7 se presentan, por cantones, las tasas de incidencia de CG estandarizado y la distribución actual nacional del *Pteridium aquilinum* e incidencia de la Hematuria Enzoótica Bobina, enfermedad con la cual se le asocia.

**Figura 6. Tasas anuales de incidencia de CG estandarizado por edad/100.000 hab. y por cantón de nacimiento Costa Rica 1969-1973 / 1977-1980**



**Figura 7. Distribución actual de *Pteridium aquilinum* e incidencia de Hematuria Enzoótica Bovina en Costa Rica**



En la figura 4 se demuestran los pronósticos realizados por Villalobos en 1985, acerca de que los cantones de Pérez Zeledón y Coto Brus alcanzarían altas incidencias de CG; en otras palabras, se confirma la asociación entre CG y la presencia del helecho macho en los cantones con mayor incidencia de este tumor maligno.

### **3.5 Contenidos de nitratos y dureza total del ACH y su posible asociación con CG**

#### **3.5.1 Nitratos en ACH versus cáncer gástrico**

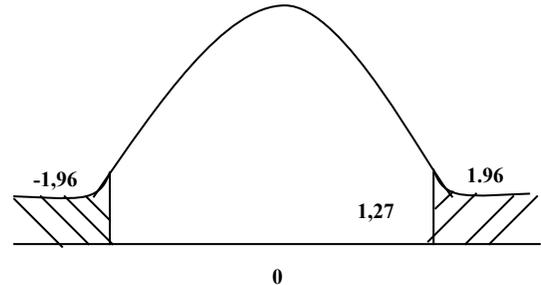
Los resultados de la correlación lineal (“r”), entre los contenidos promedio de nitratos en el ACH y las tasa promedio de CG/100.000 habitantes por cantones, fue de:  $r=0.12$ .

#### **3.5.2 Dureza total en ACH versus cáncer gástrico/100.000 habitantes**

**A. Correlación lineal de dureza total versus CG por cantones:** el análisis estadístico de los contenidos promedio de dureza total en las ACH y las tasas cantonales de incidencia de CG, indican una correlación inversa muy débil de:  $r= -0.25$ .

**B. Prueba de hipótesis:** no se rechaza la hipótesis nula ( $H_0$ ), ya que no existe diferencia estadísticamente significativa entre las tasa promedio de incidencia de CG del grupo de cantones que consumen ACH con durezas menores a 90 mg/L ( $X_1= 20.82$ ) y la tasa promedio del grupo de cantones con dureza mayores a 90 mg/L ( $X_2= 18.07$ ).

$$Z = \frac{(20.82 - 18.07) - 0}{\sqrt{\frac{(6.62)^2}{52} + \frac{(10.36)^2}{28}}} = 1.27$$



#### 4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Antes de iniciar la discusión de resultados, conclusiones y recomendaciones del presente trabajo, es importante aclarar que desde el punto de vista histológico existen dos tipos de CG; el primero es el “carcinoma tipo intestinal” y el segundo es el “carcinoma tipo difuso”. Dicha aclaración es fundamental porque el primero está más relacionado con factores carcinogénicos ambientales, mientras que el segundo tiene un origen genético <sup>(17 y 18)</sup>.

##### 4.1 Resultados de la etapa descriptiva

En los puntos 3.1, 3.2, 3.3 y 3.4 se presentaron los resultados de la etapa descriptiva de la investigación. Las tasas de mortalidad por CG, en el período entre 1980 y 1999, indican que la mortalidad masculina ha disminuido 3.6 puntos, pero en el caso de las mujeres no se aprecia disminución y por el contrario aumentó en 1 punto. La evaluación cantonal de la incidencia de CG/100.000, de los períodos de 1969-1973, 1981-1983 y 1994-1996 demuestran importantes variaciones, al pasar cantones clasificados como “MB” y “B” a “A” y “MA” incidencia, por ejemplo Hojanca, Coto Brus, Corredores y Pérez Zeledón. Igual sucede con la comparación entre las incidencias de CG por provincias, en donde se observa que el período 1994-1996 existen cantones costeros con “A” y “MA” incidencia. Con respecto a los pronósticos y expectativas de Jorge Villalobos se observa que estos fueron muy acertados, al indicar que en las

próximas décadas los cantones de Pérez Zeledón y Coto Brus tendrían “A” y “MA” incidencia de CG, situación que se presentó en el período 1994-1996. Este aspecto es muy importante, e induce a reflexionar sobre la conclusión: “la leche de bovinos que pastan en potreros invadidos por *Pteridium aquilinum* debe ser considerada como un factor etiológico del cáncer gástrico”, sobre todo después de las publicaciones en donde se demuestran e identifican los carcinógenos del helecho macho: ácido shikímico, tanino y quercetina <sup>(19, 20 y 21)</sup>.

#### **4.2 Resultados de la etapa analítica**

Los estudios sobre la posible asociación entre los contenidos promedio de nitratos en ACH y las tasas cantonales promedio de incidencia de CG, demuestran una correlación lineal de  $r=0.12$ , lo cual indica que no hay asociación estadística significativa.

Con respecto a la posible asociación entre la dureza total de las ACH y la incidencia cantonal promedio de CG, en el período 1994-1996, se observó que la correlación lineal fue de  $r= -0.25$ . Por su parte, la prueba de hipótesis, al 95% de confianza, entre las tasas promedio de incidencia de CG/100.000 hab. en los cantones que tienen ACH con dureza total inferior y mayor o igual a 90 mg/L, no tienen diferencia estadísticamente significativa.

#### **4.3 Conclusiones**

El análisis de los resultados de esta investigación permite hacer las siguientes conclusiones:

<sup>35</sup><sub>17</sub> Se observa como algunos cantones que se catalogaban como de “MB” o “B” incidencia de CG, en los períodos 1969-1973 y 1981-1983, se clasificaron como MA y A en el período 1994-1996, como por ejemplo Hojancha, Coto Brus y Corredores. Esto indica que, si bien es cierto que los cantones con mayor riesgo se ubican en el Valle Central, también es cierto que en las zonas costeras existen cantones de alto riesgo.

<sup>35</sup><sub>17</sub> El análisis de las tasas de mortalidad para CG/100.000 en mujeres y varones, indica que en los últimos 20 años la mortalidad masculina apenas ha disminuido

3.6 puntos. En el caso de las mujeres no existe disminución, y por el contrario se presenta un aumento de 1 punto en la tasa.

<sup>35</sup><sub>17</sub> En el trienio 1994-1996, los seis cantones con mayor incidencia de CG son: Hojancha, Paraíso, Acosta, El Guarco, Tarrazú y Coto Brus, mientras que los que presentan menor incidencia son Matina, Parrita, Garabito, Talamanca, Nandayure y Aguirre.

<sup>35</sup><sub>17</sub> La proporción entre la incidencia y la mortalidad por CG en varones y mujeres es de 2.07 y 1.76, respectivamente.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Las provincias con mayor y menor incidencia de CG son Cartago y Limón, respectivamente.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Se confirman los pronósticos establecidos por Jorge Villalobos en 1985, de que Pérez Zeledón y Coto Brus pasarían a tener altas incidencias de CG.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Los estudios estadísticos entre los contenidos cantonales de nitratos y dureza total en el ACH, demuestran que no existe asociación entre estos componentes y la incidencia de CG en Costa Rica.

#### **4.4 Recomendaciones**

<sup>35</sup><sub>17</sub> La multicausalidad del CG obliga a hacer estudios epidemiológicos de mayor rigurosidad, con el objetivo de determinar los verdaderos factores de riesgo de dicha patología. En este sentido, la presente investigación simplemente pretende “cerrar algunas puertas”, como la posición de que los contenidos de nitratos y la dureza total del ACH no tienen ninguna relación con la incidencia de CG, al menos en Costa Rica. Por otro lado, la variabilidad de las tasas de incidencia o los cantones con “A” y “MA” riesgo entre los períodos estudiados, pero sobre todo entre 1994 y 1996 con respecto a 1981-1983, nos deben hacer reflexionar sobre los siguientes factores ambientales:

<sup>35</sup><sub>17</sub> ¿Tiene algo que ver la altitud de los cantones con la presencia o no de CG?

<sup>35</sup><sub>17</sub> Es cierto que “el 80% o más de los cánceres están relacionados con factores ambientales, y de estos por lo menos un 50% son factores dietéticos”.

<sup>35</sup><sub>17</sub> ¿Por qué las tasas de incidencia y mortalidad de CG son mayores en hombres que en mujeres? ¿Jugará algún papel la ingesta de alcohol?

<sup>35</sup><sub>17</sub> Es necesario realizar estudios de la presencia o no de la bacteria *Helicobacter pylori* –vinculado con úlceras y CG- en ACH, en los cantones con mayor o menor incidencia de esta neoplasia.

<sup>35</sup><sub>17</sub> Por otro lado, ¿es o no concluyente asociar el consumo de “helecho macho”, por parte del ganado vacuno, y la producción de un carcinógeno en la leche que consume el costarricense?

<sup>35</sup><sub>17</sub> Por último, debido a que el CG de tipo intestinal tiene mayor relación con cancerígenos ambientales, se recomienda realizar estudios prospectivos de incidencia de este tipo de tumor versus los aspectos analizados en esta investigación.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministerio de Salud. Costa Rica. Memoria anual 2000. San José; 2001
2. Jaramillo Antillón J. Cáncer gástrico. 1° ed. San Pedro: Universidad de Costa Rica; 1988
3. Sierra Rafaela, Barrantes Ramiro. Aspectos ecológicos del cáncer gástrico en Costa Rica. Revista Biología Tropical, 1983 : 31 (1) : 11-18
4. Sierra Rafaela, Rosero Luis, Antich Daniel, Muñoz Georgina. Cáncer en Costa Rica. Epidemiología descriptiva : mortalidad 1970-1990, incidencia 1984-1990. San José : Universidad de Costa Rica; 1995
5. Miranda Mario; Macaya J. y Moya de Madrigal Ligia. Aspectos epidemiológicos del cáncer gástrico en Costa Rica. Acta Médica Costarricense 1997; 20 : 207-214
6. Moya Ligia. Cáncer del tracto alimentario. Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud 1974 : 301-315
7. Urbina Azucena, Mora Darner. Contenido de nitratos en el agua potable y el cáncer gástrico en Costa Rica. Revista Costarricense de Salud Pública 1991; año 1, N° 1 : 7-14
8. Villalobos Jorge. Carcinogenicidad del *Pteridium aquilinum* y alta incidencia de cáncer gástrico en Costa Rica. Revista Costarricense de Ciencias Médicas; CCSS 1985 : 131-141
9. Ortiz Javier. Helecho macho, leche y cáncer gástrico. Documento [en línea] Junio 2002 [24/06/2002]. Disponible en:
10. Rivas Francisco, Hernández Francisco. Helicobacter pylori : factores de virulencia, patología y diagnóstico. Revista Biomédica 2000; vol1, N°3 : 187-205
11. Hernández F, Rivera P, Sigarnán M, Miranda J. Diagnosis of Helicobacter pylori : comparison of an urease test, histological visualization of curved bacteria on culture. Rev. Inst. Trop. Med., Sao Paulo 1990
12. Hernández F, Rivera P. The first cases of Campylobacter (Helicobacter) pylori in adults from Costa Rica. Rev. Biol. Trop. 1990; 38 : 481-482.
13. Chin Jones. El control de las enfermedades transmisibles. 17 ed. Washington DC : OPS/OMS; 2001

14. Gutiérrez JM, Delgado JD, Casas M. Infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico. Documento [en línea] 2002 [24/09/2002]. Disponible en: file://A:\canar.htm
15. Blasser J Martin. Origen bacteriano de la úlcera de estómago. Documento [en línea] 2002 [24/09/2002]. Disponible en: file://A\origen%20bacteriano%20de%20la%20ulcera%20de%20est
16. Registro Nacional de Tumores, Ministerio de Salud. Datos anuales de incidencia de cáncer gástrico por cantones en Costa Rica : 1994-1995 y 1996. San José 2002 : sp
17. Hirayama T. Cancer epidemiology in Japan. *Environmental Health Perspectives* 1979 ; vol 32 : 11-15
18. Kuman Vinay, Cotran Ranzi, Robbins Satanley. *Patología humana*. 6° ed. México : McGraw-Hill. Interamericana; 1999
19. Hinano T, Shibuya C, Fushini K. Carcinogenic activity of processed bracken used as human food. *J. Nat. Canc. Inst.* 1972 : 1245-1250
20. Pamukcu AM, Erturk E, Price JM, Bryan GT. Lymphatic leukemia and pulmonary tumours in female swissmice fed bracken fern (*Pteridium aquilinum*). *Cancer Research*. 1978; 38 : 1556-1580
21. Pamukcu Am, Price M. Introduction of intestinal and urinary bladder cancer in rats by feeding bracken fern. *J. Nat. Cancer. Inst.* 1969; 43 : 276-281