

Helicobacter pylori y cáncer gástrico

Helicobacter pylori and gástric cáncer

Sylvana Cuenca Buele
Universidad Técnica de Machala
sacuenca@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-1236-056X>

Iria Lozano
Universidad del Zulia
iriacamacho@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1085-08026>

Edmo Jara Guerrero
Universidad Técnica de Machala
ejara@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0263-5774>

Manuel Ganán Romero
Universidad Técnica de Machala
mganan@utmachala.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-0902-970X>

Revista Cumbres Vol.7 N°2

Versión electrónica ISSN 1390-3365
<http://investigacion.utmachala.edu.ec/revistas/index.php/Cumbres>
<http://doi.org/10.48190/cumbres.v7n2a2>

RESUMEN

Helicobacter pylori (*H. pylori*) es un microorganismo que se relaciona con cáncer gástrico y lesiones premalignas del estómago. Las investigaciones al respecto se producen a gran escala a nivel mundial, por lo que se hace necesaria la actualización constante de esta temática a través de revisiones bibliográficas de artículos científicos. Este es un estudio descriptivo, retrospectivo, basado en la obtención de información documental sistemática de investigaciones realizadas en diferentes partes del mundo. Se recurrió a bases de datos como: PubMed, SciELO, Science Direct y Google Académico, se seleccionaron artículos de los últimos 5 años. En los resultados se incluyeron 35 artículos. *H. pylori* tiene mayor incidencia en países donde es más frecuente el cáncer gástrico. Las lesiones premalignas aparecen tras la colonización del microorganismo años antes de que se produzca el cáncer, mientras mayor es la alteración morfológica encontrada, la probabilidad de presentar cáncer es mayor. La infección por *H. pylori* se potencia en presencia de factores genéticos, medio ambientales, alimentarios y nivel socioeconómico de la población. La erradicación de esta bacteria disminuye la incidencia de cáncer gástrico. Podemos concluir entonces que *H. pylori* está involucrado en la génesis del cáncer gástrico y sus lesiones premalignas. En países donde *H. pylori* tiene mayor incidencia también es alta la incidencia por cáncer gástrico. La erradicación definitiva de *H. pylori* de la mucosa gástrica disminuye tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer gástrico.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, patologías, premalignas, cáncer gástrico.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a microorganism associated with gastric cancer and premalignant lesions of the stomach. Research on this subject is carried out a large scale worldwide, which makes it necessary to constantly update this subject through bibliographic reviews of scientific articles. This is a descriptive, retrospective study, based on obtaining systematic documentary information from research carried out in different parts of the world. Databases such as: PubMed, SciELO, Science Direct and Scholar Google were used and articles from the last 5 years were selected. Thirty-five articles were included in the results. *H. pylori* has a higher incidence in countries where gastric cancer is more frequent. Premalignant lesions appear after colonization of the microorganism years before the cancer occurs; the greater the morphological alteration found, the greater the probability of developing cancer. *H. pylori* infection is enhanced in the presence of genetic, environmental, dietary and socioeconomic factors of the population. Eradication of this bacterium decreases the incidence of gastric cancer. It can therefore conclude that *H. pylori* is involved in the genesis of gastric cancer

and its premalignant lesions. In countries where *H. pylori* has a higher incidence, the incidence of gastric cancer is also high. Definitive eradication of *H. pylori* from the gastric mucosa decreases both the incidence and mortality from gastric cancer.

Keywords: Helicobacter pylori, pathologies, premalignant, gastric cancer.

INTRODUCCIÓN

En el año 1983, los científicos Marshall y Warren publican el descubrimiento de una bacteria en forma de S, llamada *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la misma que fue observada en 135 especímenes de biopsias gástricas en donde además se identificó inflamación aguda y crónica, en tanto que en los especímenes que no mostraron inflamación, no se identificó la bacteria (Barry, J. Marshall, 1984).

La prevalencia de *H. pylori* es de alrededor del 60% e incluso mayor en países en vías de desarrollo donde no hay buenas condiciones de infraestructura sanitaria, mientras que en países desarrollados la prevalencia es menor del 40% (Sjomina et al., 2018)(Rodrigues et al., 2019). En Ecuador, en la ciudad de Guayaquil, realizaron un estudio donde reportaron el 44,6% de prevalencia (Lara Icaza & Vera Cruz, 2019).

Una vez que *H. pylori* coloniza la mucosa gástrica, este produce inflamación persistente que se conoce con el nombre de gastritis, e incluso llega a producir otras patologías gastrointestinales como úlceras, adenocarcinoma y linfomas sobre todo de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) (Vinaigre et al., 2015).

Las lesiones que se producen en la mucosa gástrica pueden ir desde inflamación hasta neoplasias, siendo estas últimas influenciadas por factores del microorganismo y del hospedero, esto da lugar a una secuencia de acontecimientos iniciada con la gastritis atrófica multifocal, que evoluciona a metaplasia intestinal, displasia y cáncer (Sierra-Avenidaño et al., 2015). Existen estudios en los cuales se demuestra altas estimaciones de la carga de cáncer atribuible a *H. pylori*, lo cual fundamenta su papel etiológico del cáncer gástrico (Plummer et al., 2015).

El cáncer gástrico a nivel mundial es el tercer cáncer más común (Bray et al., 2018) y en nuestro medio según el último registro de tumores de la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Machala (Registro de tumores Machala, 2015), ocupa el primer lugar en el sexo masculino y el segundo en el sexo femenino; por otro lado, las investigaciones en temas de salud relacionados con *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico se producen a diario a gran escala haciendo necesaria la actualización constante sobre las patologías de mayor impacto en nuestra sociedad.

Objetivo general

Actualizar información sobre el rol del *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico y sus lesiones precursoras, a través de revisiones bibliográficas de artículos científicos, que sean de utilidad a la población médica para orientar su conducta frente a esta infección.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio descriptivo, retrospectivo, basado en la obtención de información documental sistemática de investigaciones realizadas en diferentes partes del mundo. Se recurrió a las siguientes bases de datos PubMed, ScIELO, Science Direct y Google Académico, se seleccionaron artículos de los últimos 5 años.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Taxonomía de *Helicobacter pylori*: Es una bacteria gram negativa, su nombre lo recibe por la forma espiral o bacilar (Fig1.), el tamaño es de 0,5 a 1 μm x 2-4 μm . Es microaerófila, crece lento a una temperatura de 37°C. Pertenecer a la familia Helicobacteraceae, orden Campylobacterales, clase Epsilonproteobacteria, filo Campylobacterota. Hasta el momento existen unas 30 especies en este género (Blanco Suárez, 2019) (Jiménez, 2018).

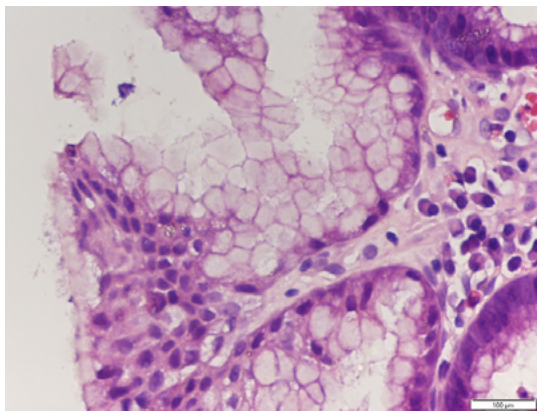


Figura 1. H&E-40X: *H. pylori* en biopsia de mucosa gástrica.
Fuente: Laboratorio de patología - Dra. Sylvana Cuenca Buele

Prevalencia: Según un metaanálisis realizado en el 2018, donde se recoge información de 73 países a nivel mundial, la prevalencia general de *H. pylori* es de 44,3%, oscilando entre el 50,8% en países en vías de desarrollo en comparación con el 34,7% en países desarrollados (Zamani et al., 2018). En otro

metaanálisis con información de 62 países África tuvo la prevalencia más alta de infección 70,1%, mientras que en Oceanía se encontró la tasa más baja 24,4% y en forma general y de manera individual por países la prevalencia varió desde 18,9% en Suiza hasta un 87,7% en Nigeria (Hooi et al., 2017). En Ecuador existen pocos trabajos sobre *H. pylori*, uno de ellos realiza un estudio comparativo de prevalencia en las diferentes regiones geográficas del Ecuador, encontrándose el mayor porcentaje en la Sierra con 71,7%, seguido por la región Costa con el 68%, el Oriente con el 52,3% y la región insular con el 20% (Cuenca et al., 2020).

De forma general, la prevalencia de *H. pylori* en todo el mundo difiere de un área geográfica a otra con grandes variaciones, y se ha podido establecer que más de la mitad de la población a nivel mundial está infectada por esta bacteria (Hooi et al., 2017).

Patogénesis: *H. pylori* emplea una serie de mecanismos que le permiten colonizar la mucosa gástrica, como: la buena movilidad, sólida adherencia a las células epiteliales y un microambiente apropiado para perpetuar la infección, posee además factores de virulencia que potencian su patogenicidad. Por otro lado, está el sistema inmunológico (De Brito et al., 2019) y el factor genético del paciente que juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad (Choi & Kim, 2016).

Los mecanismos que emplea *H. pylori* para la movilidad, están dados por los flagelos y sus componentes como son el *FlaA* y *FlaB*, las cepas que carecen de estos componentes presentan flagelos reducidos, irregulares y con menor movilidad. Otras proteínas que intervienen en los movimientos de quimiotaxis de la bacteria son CheY y la proteína de rotación flagelar FliN (Gu, 2017).

Por otro lado, están los genotipos de *H. pylori* que codifican diversos factores de virulencia como son las proteínas *cagA*, *vacA* y *babA2*, estos genes son los que van a determinar en gran parte la patogenicidad y agresividad de la bacteria, esto ha sido evidenciado en varios estudios demostrándose su asociación con el cáncer gástrico y lesiones premalignas (Román-Román et al., 2017).

Proteínas del huésped entre ellos algunos miembros de las conexas (Cx) como son Cx26, Cx32, Cx37 y Cx34 tienen asociación con cáncer gástrico, los cambios de expresión de las conexas inducidos por la bacteria están involucrados en la metástasis, invasión y apoptosis de las células (Li et al., 2019). Otro mecanismo de patogenicidad empleado por *H. pylori* es la metilación aberrante de ADN, muchos estudios demuestran que varias vías de producción del cáncer se relacionan con la metilación aberrante de ADN más que con mutaciones (Maeda et al., 2017).

El desarrollo de cáncer gástrico se ve potenciado por factores de tipo ambiental como la dieta, alteraciones de las células madre y el microbioma; en el primer caso, parece ser que la dieta rica en hierro está asociada con menor riesgo de cáncer gástrico en pacientes con *H. pylori*; sobre las células madre se sabe que estas tienen mayor daño oxidativo en aquellos pacientes

con cáncer gástrico y *H. pylori*; finalmente en relación al microbioma, se ha demostrado que una flora alterada, desarrolla la progresión rápida a neoplasia gástrica maligna (Amieva & Peek, 2016).

La respuesta inmune del huésped comprende mecanismos de respuesta innata y adaptativa inducidos por la infección de *H. pylori*, este microorganismo en su superficie posee una serie de antígenos que se unen a los receptores de membrana epitelial, lo cual promueve la activación de vías de señalización y liberación de citocinas que inician el proceso inflamatorio (De Brito et al., 2019).

Cuando *H. pylori* desintegra la barrera gástrica y sus compuestos solubles, se produce una respuesta inflamatoria y proliferación de células epiteliales para mantener el equilibrio, cuando esta proliferación celular es alta existe el riesgo de inestabilidad genética con mayor probabilidad de conducir al cáncer gástrico. Así mismo, se ha descrito que esta bacteria estimula la expresión de heparanasa (HPA), la misma que favorece la invasión y metástasis en el cáncer gástrico (Chmiela & Kupcinskis, 2019).

La colonización y patogénesis de *H. pylori* puede resumirse en cuatro pasos: 1) supervivencia del microorganismo en las condiciones ácidas del estómago; 2) movimiento hacia las células epiteliales mediante flagelos; 3) unión a receptores del huésped mediante adhesinas; 4) causan daño tisular al liberar toxinas (Kao et al., 2016).

Enfermedades gastrointestinales asociadas a *H. pylori*: Esta bacteria es considerada como la infección crónica más estudiada en el hombre y se asocia a varias patologías gastrointestinales como: gastritis crónica, úlceras pépticas, cáncer gástrico y linfomas (Alba, 2018).

Gastritis crónica: La asociación entre *H. pylori* y gastritis crónica ha sido ampliamente demostrada; tal es así, que en países con alta incidencia de *H. pylori*, también es alta la incidencia de cáncer gástrico, los diferentes trabajos que existen al respecto demuestran asociación significativa y no tiene lugar a discusión (Alba, 2018).

Úlcera péptica: Resulta de la inestabilidad entre los factores de protección y los factores agresores de la mucosa gástrica. En países donde la incidencia de cáncer gástrico es alta, la localización anatómica de la úlcera péptica es en el estómago, lo contrario sucede en países con baja incidencia de cáncer gástrico donde la localización anatómica preferente de la úlcera es a nivel del duodeno (Ruíz-Narváez et al., 2018). La tasa de prevalencia de úlcera péptica disminuye conforme disminuye la infección por este microorganismo y más bien la úlcera péptica empieza a relacionarse con la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos (McClain et al., 2017).

Linfoma: En la década de 1990, descubrieron que había una incidencia muy alta de gastritis por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT gástrico, lo cual les llevó a pensar que la presencia de esta bacteria favorece el desarrollo de esta patología, se basaron también en un estudio de 6 casos con

linfoma MALT gástrico, donde después de aplicar tratamiento para erradicar a la bacteria se obtuvo la regresión de los cambios histológicos del linfoma (Spencer & Wotherspoon, 1997) (Verduzco-Rodríguez et al., 2017).

Helicobacter pylori y cáncer gástrico: En el año 2018, GLOBOCAN reportó 1.033.701 casos nuevos de cáncer gástrico y 782.685 muertes por la misma enfermedad (Bray et al., 2018). En Ecuador, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), en el año 2016, reportó 40.252 tumores malignos, donde el cáncer gástrico ocupa el quinto puesto que corresponde al 5% de todos los cánceres. En el hombre este tumor corresponde al 11,17% (tercer lugar) y en las mujeres al 5,8% (séptimo lugar). En relación a las muertes por esta enfermedad, es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2016). La última información del registro de tumores de SOLCA Machala, es del año 2001 al 2010, donde en orden ascendente el cáncer gástrico ocupa el segundo lugar en mujeres y el primer lugar en hombres (Registro de tumores Machala, 2015).

A nivel mundial se ha observado una disminución en la presentación de cáncer gástrico sobre todo de tipo intestinal esporádico, lo cual ha dado paso a un ligero incremento del cáncer gástrico difuso, este último fenómeno probablemente se deba al mejoramiento de medidas de higiene, mejor alimentación rica en frutas y verduras y a la erradicación de *H. pylori* (Machlowska et al., 2020).

Histológicamente el cáncer gástrico se subdivide en dos tipos: intestinal y difuso. El primero es el de mejor pronóstico, se presenta con más frecuencia en varones y está asociado con *H. pylori*; por otro lado, el adenocarcinoma difuso de células en anillo de sello, es más agresivo, está asociado con peor pronóstico, se presenta en edades más tempranas y se asocia con anomalías genéticas (Díaz Lazo & Mayhuasca-Quispe, 2020).

El factor de riesgo más importante para adenocarcinoma de tipo intestinal es *H. pylori*, por lo que la disminución de esta infección, favorecería también la disminución en la incidencia del cáncer gástrico de tipo intestinal (Icaza-Chávez et al., 2020), entre otros factores de riesgo adicionales tenemos edad, sexo, factores dietéticos, tabaquismo, droga, ubicación geográfica, nivel socioeconómico y genética, algunos de ellos aún se encuentran en discusión (Lyons et al., 2019) (Eusebi et al., 2020).

Bae JM y cols, en el año 2016 presentaron un metaanálisis sobre *H. pylori* como factor de riesgo de cáncer gástrico en la población de Corea donde se conoce que la incidencia de esta enfermedad es alta, los resultados mostraron que la infección crónica por esta bacteria aumenta el riesgo de padecer cáncer, sobre todo cáncer gástrico temprano y de ubicación en cardias (Bae & Kim, 2016).

El resultado de la infección por *H. pylori* sobre las células del epitelio gástrico es: que promueve la muerte celular y reduce el recambio de las mis-

mas, desencadenando la aparición de lesiones primarias del tejido; en tanto que, en la población restante de células gástricas se inducen respuestas adaptativas que aumentan la supervivencia y la proliferación celular, dando como resultado la adquisición de características que potencialmente pueden conducir a lesiones gástricas (Díaz et al., 2018). Según la cascada de Correa el cáncer gástrico inicia con la colonización de *H. pylori* dando lugar a una inflamación crónica de la mucosa gástrica o conocida como gastritis crónica, seguida por atrofia que evoluciona a metaplasia intestinal, displasia y finalmente con la aparición de la neoplasia a la edad de los 30 a 50 años; así mismo, los cambios iniciales en la mucosa gástrica aparecen en la infancia cuando coloniza *H. pylori* (Montagné, 2019).

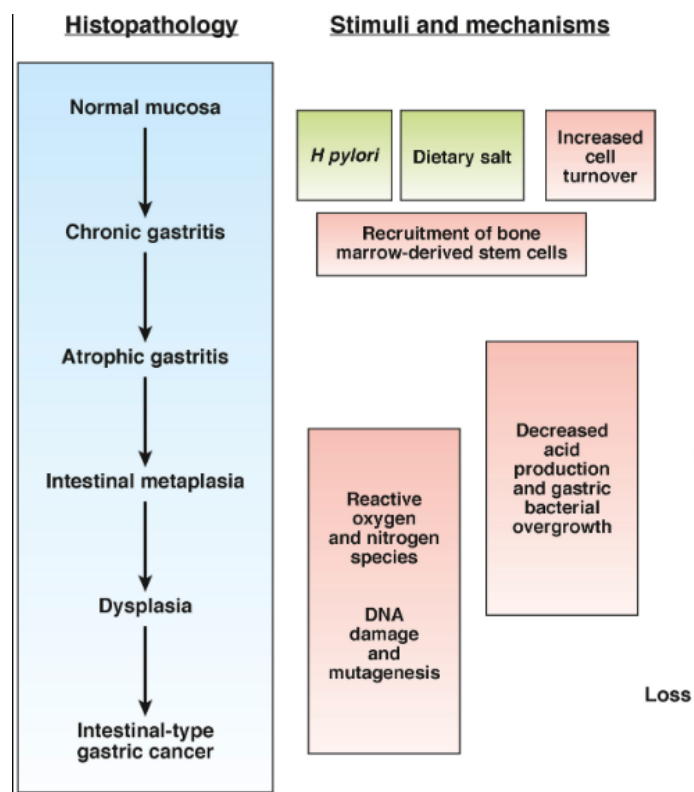


Figura 2: Modelo actual de la secuencia de décadas de carcinogénesis gástrica de tipo intestinal basado en la cascada histopatológica clásica de Correa en caja gris (a la izquierda), con estímulos (centro), postulados (cajas verdes) y mecanismos (cajas rojas), y algunos eventos genéticos moleculares clave que lo acompañan (derecha) (Moss, 2017).

Fuente: Moss SF. The Clinical Evidence Linking *Helicobacter pylori* to Gastric Cancer. *Cmgh* [Internet]. 2017;3(2):183-91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.00>

Según el modelo presentado en la Figura 2 (Moss, 2017), se establece que el cáncer gástrico de tipo intestinal se encuentra precedido por una cascada de alteraciones morfológicas que se inician con la presencia de gastritis crónica que avanza a cambios de mayor importancia como es la gastritis crónica atrófica multifocal, donde existe disminución en el número de glándulas gá-

tricas con pérdida de células parietales (Fig.3), lo cual constituye un punto clave en el proceso preneoplásico, a esto posteriormente se suma la fibrosis de la lámina propia. Encontrándonos en este punto, la atrofia es capaz de desencadenar una serie de alteraciones en el epitelio gástrico que producen la Metaplasia Intestinal (MI) (Aranda León & Ibáñez Mac-Hale, 2018).

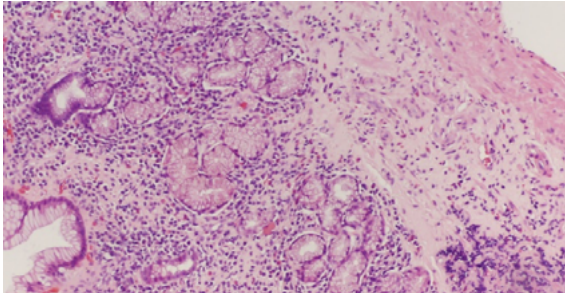


Fig. 3: H&E-10X: Gastritis crónica atrófica.

Fuente: Laboratorio de patología - Dra. Sylvana Cuenca Buele

La MI se clasifica en 3 tipos que van de la I a la III, mientras mayor es la clasificación, el riesgo de asociarse a cáncer es mayor, un estudio holandés encontró que la incidencia de cáncer gástrico a los 5 años en pacientes con gastritis crónica atrófica fue del 0,1%, pacientes con metaplasia intestinal fue de 0,25%, con displasia leve a moderada del 0,6% y hasta el 6% para displasia grave; es decir que mientras la alteración morfológica es de mayor gravedad, la probabilidad de que aparezca cáncer es mayor (Murillo et al., 2020).

El penúltimo paso de la oncogénesis gástrica es la displasia, se refiere a una alteración en el proceso de maduración de las células epiteliales gástricas con crecimiento desorganizado de las mismas, limitado al epitelio glandular, sin atravesar la membrana basal (Sotelo & Manterola, 2019). La identificación de esta alteración premaligna es de crucial importancia, así como su manejo y tratamiento oportuno, porque se podría evitar la progresión al cáncer gástrico (Oliveros et al., 2019).

Finalmente, está demostrado que la erradicación de *H. pylori*, disminuye la presentación de cáncer gástrico, siendo este beneficio mayor conforme aumenta la edad del individuo (Lee et al., 2016). Eliminar esta bacteria de la mucosa gástrica disminuye hasta en un 40% el riesgo de progresión a cáncer gástrico para la prevención primaria, y en el 54% para la prevención terciaria (Montagné, 2019). En un estudio realizado en individuos asiáticos sanos asintomáticos infectados, evidenciaron que se reduce tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer gástrico (Ford et al., 2020).

CONCLUSIONES

H. pylori se encuentra involucrado en la génesis del cáncer gástrico y otras patologías gastrointestinales como la gastritis crónica, úlceras y linfoma MALT. La colonización de esta bacteria en la mucosa gástrica desencadena una serie de alteraciones morfológicas que secuencialmente van desde la gastritis crónica, atrofia, metaplasia, displasia y adenocarcinoma. Países con mayor incidencia de *H. pylori* presentan también mayor incidencia de cáncer gástrico. La erradicación definitiva de *H. pylori* de la mucosa gástrica disminuye tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer gástrico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alba, L. H. (2018). *Pylori: Apreciación Crítica De La Literatura*. 3.
- Amieva, M., & Peek, R. M. (2016). Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. In *Gastroenterology* (Vol. 150, Issue 1, pp. 64-78). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>
- Aranda León, E., & Ibáñez Mac-Hale, N. (2018). "Lesiones preneoplásicas de cáncer gástrico albergan cambios de expresión RPRM." In *Universidad Andrés Bello, Facultad de Medicina, Escuela de Tecnología Médica*.
- Bae, J. M., & Kim, E. H. (2016). Helicobacter pylori infection and risk of gastric cancer in Korea: A quantitative systematic review. In *Journal of Preventive Medicine and Public Health* (Vol. 49, Issue 4, pp. 197-204). Korean Society for Preventive Medicine. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.024>
- Barry, J. Marshall, J. R. W. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. *The Lancet*, 1(June), 1311-1314.
- Blanco Suárez, A. (2019). *APLICACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA AL ESTUDIO DE LA INFECCIÓN POR Helicobacter pylori*.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chmiela, M., & Kupcinkas, J. (2019). Review: Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 24(S1), 1-5. <https://doi.org/10.1111/hel.12638>
- Choi, Y. J., & Kim, N. (2016). Gastric cancer and family history. *Korean Journal of Internal Medicine*, 31(6), 1042-1053. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.147>
- Cuenca, S., Serpa, C., Ganán, M., Ojeda, A., & Chu, L. (2020). Epidemiología de Helicobacter pylori: Un análisis en Ecuador. *Investigación Clínica*, 61(1), 360-366.

- De Brito, B. B., Da Silva, F. A. F., Soares, A. S., Pereira, V. A., Cordeiro Santos, M. L., Sampaio, M. M., Moreira Neves, P. H., & De Melo, F. F. (2019). Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World Journal of Gastroenterology*, *25*(37), 5578–5589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i37.5578>
- Díaz Lazo, A. V., & Mayhuasca-Quispe, R. (2020). Caracterización del cáncer gástrico en un hospital de tercer nivel de atención. *REVISTA PERUANA DE CIENCIAS DE LA SALUD*, *2*(1), 7–12. <https://doi.org/10.37711/rpcs.2020.2.1.86>
- Díaz, P., Valderrama, M. V., Bravo, J., & Quest, A. F. G. (2018). Helicobacter pylori and gastric cancer: Adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Frontiers in Microbiology*, *9*(JAN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00005>
- Eusebi, L. H., Telese, A., Marasco, G., Bazzoli, F., & Zagari, R. M. (2020). Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, *35*(9), 1495–1502. <https://doi.org/10.1111/jgh.15037>
- Ford, A. C., Yuan, Y., Forman, D., Hunt, R., & Moayyedi, P. (2020). Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2020, Issue 7). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005583.pub3>
- Gu, H. (2017). Role of Flagella in the Pathogenesis of Helicobacter pylori. *Current Microbiology*, *74*(7), 863–869. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1256-4>
- Hooi, J. K. Y., Lai, W. Y., Ng, W. K., Suen, M. M. Y., Underwood, F. E., Tanyingoh, D., Malfertheiner, P., Graham, D. Y., Wong, V. W. S., Wu, J. C. Y., Chan, F. K. L., Sung, J. J. Y., Kaplan, G. G., & Ng, S. C. (2017). Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*, *153*(2), 420–429. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- Icaza-Chávez, M. E., Tanimoto, M. A., Huerta-Iga, F. M., Remes-Troche, J. M., Carmona-Sánchez, R., Ángeles-Ángeles, A., Bosques-Padilla, F. J., Blancas-Valencia, J. M., Grajales-Figueroa, G., Hernández-Mondragón, O. V., Hernández-Guerrero, A. I., Herrera-Servín, M. Á., Huitzil-Meléndez, F. D., Kimura-Fujikami, K., León-Rodríguez, E., Medina-Franco, H., Ramírez-Luna, M. Á., Sampieri, C. L., Vega-Ramos, B., & Zentella-Dehesa, A. (2020). The Mexican consensus on the detection and treatment of early gastric cancer. *Revista de Gastroenterología de México (English Edition)*, *85*(1), 69–85. <https://doi.org/10.1016/j.rgmexen.2019.10.001>
- Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2016). Ecuador en cifras. *Inec*, 494. <https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/web-inec/Bibliotecas/Compendio/Compendio-2016/Compendio 2016 DIGITAL.pdf>
- Jiménez, G. J. (2018). Helicobacter Pylori como patógeno en el ser humano. *Revista Costarricense de Salud Pública*, *27*(1), 65–78. <https://www.scielo.sa.cr/pdf/rcsp/v27n1/1409-1429-rcsp-27-01-65.pdf>

- Kao, C. Y., Sheu, B. S., & Wu, J. J. (2016). Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomedical Journal*, 39(1), 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.06.002>
- Lara Icaza, J. D., & Vera Cruz, C. P. (2019). Prevalencia del Helicobacter pylori mediante antígeno en heces en pacientes sintomáticos del Centro Ambulatorio en Guayaquil-Ecuador. *Recimundo*, 3(4), 78-92. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(4\).diciembre.2019.78-92](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(4).diciembre.2019.78-92)
- Lee, Y. C., Chiang, T. H., Chou, C. K., Tu, Y. K., Liao, W. C., Wu, M. S., & Graham, D. Y. (2016). Association between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, 150(5), 1113-1124.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028>
- Li, H., Xu, C. X., Gong, R. J., Chi, J. S., Liu, P., & Liu, X. M. (2019). How does helicobacter pylori cause gastric cancer through connexins: An opinion review. *World Journal of Gastroenterology*, 25(35), 5220-5232. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i35.5220>
- Lyons, K., Le, L. C., Pham, Y. T. H., Borron, C., Park, J. Y., Tran, C. T. D., Tran, T. V., Tran, H. T. T., Vu, K. T., Do, C. D., Pelucchi, C., La Vecchia, C., Zgibor, J., Boffetta, P., & Luu, H. N. (2019). Gastric cancer: Epidemiology, biology, and prevention: A mini review. *European Journal of Cancer Prevention*, 28(5), 397-412. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000480>
- Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11). <https://doi.org/10.3390/ijms21114012>
- Maeda, M., Moro, H., & Ushijima, T. (2017). Mechanisms for the induction of gastric cancer by Helicobacter pylori infection: aberrant DNA methylation pathway. *Gastric Cancer*, 20(s1), 8-15. <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0650-0>
- McClain, M. S., Beckett, A. C., & Cover, T. L. (2017). Helicobacter pylori vacuolating toxin and gastric cancer. *Toxins*, 9(10), 23-25. <https://doi.org/10.3390/toxins9100316>
- Montagné, N. (2019). Generalidades del cáncer gástrico. *Revista Clínica de La Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 9, 22-29.
- Moss, S. F. (2017). The Clinical Evidence Linking Helicobacter pylori to Gastric Cancer. *Cmgh*, 3(2), 183-191. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.12.001>
- Murillo, B., Umaña, B., Membreño, M., Martínez, B., & Stephanie Bolaños Umaña --, D. (2020). *Carcinoma gástrico: revisión bibliográfica Gastric Carcinoma: literature review*. 37(1), 2020. <https://gco.iarc.fr/today3>.
- Oliveros, R., Pinilla, R. E., Navia, H. F., & Oliveros, R. (2019). Gastric cancer is a preventable disease: Strategies for intervention in its natural history. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 34(2), 177-189. <https://doi.org/10.22516/25007440.394>

- Plummer, M., Franceschi, S., Vignat, J., Forman, D., & De Martel, C. (2015). Global burden of gastric cancer attributable to pylori. *International Journal of Cancer*, 136(2), 487-490. <https://doi.org/10.1002/ijc.28999>
- Registro de tumores Machala, S. (2015). *Incidencia del Cáncer en la Provincia de El Oro, 2006-2010. 4 edición, 2018-2019.*
- Rodrigues, M. F., Guerra, M. R., De Alvarenga, A. V. R., De Souza, D. Z. O., E Costa, R. A. V. S., & Cupolilo, S. M. N. (2019). Helicobacter pylori infection and gastric cancer precursor lesions: Prevalence and associated factors in a reference laboratory in southeastern Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 56(4), 419-424. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.201900000-84>
- Román-Román, A., Martínez-Carrillo, D. N., Atrisco-Morales, J., Azúcar-Heziquio, J. C., Cuevas-Caballero, A. S., Castañón-Sánchez, C. A., Reyes-Ríos, R., Betancourt-Linares, R., Reyes-Navarrete, S., Cruz-Del Carmen, I., Camorlinga-Ponce, M., Cortés-Malagón, E. M., & Fernández-Tilapa, G. (2017). Helicobacter pylori vacA s1m1 genotype but not cagA or babA2 increase the risk of ulcer and gastric cancer in patients from Southern Mexico. *Gut Pathogens*, 9(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0167-z>
- Ruíz-Narváez, C. E., Martínez-Rodríguez, J. E., Cedeño-Burbano, A. A., Erazo-Tapia, J. M., Pabón-Fernández, C. D., Unigarro-Benavides, L. V., Buitrón-Zúñiga, E. L., & Burbano-Imbachí, A. (2018). Helicobacter pylori, peptic ulcer and gastric cancer. *Revista Facultad de Medicina*, 66(1), 103-106. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.58953>
- Sierra-Avendaño, J. A., Carreño-Almánzar, F. R., & Ruíz-Lobo, E. J. (2015). Helicobacter pylori y el desarrollo de patologías gástricas. *Medicas UIS*, 28(3), 403-406.
- Sjomina, O., Pavlova, J., Niv, Y., & Leja, M. (2018). Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*, 23, 6-11. <https://doi.org/10.1111/hel.12514>
- Sotelo, S., & Manterola, C. (2019). Morfología y Repercusiones Diagnóstico-Terapéuticas de las Lesiones Preneoplásicas Gástricas. *International Journal of Morphology*, 37(3), 917-927. <https://doi.org/10.4067/s0717-95022019000300917>
- Spencer, J., & Wotherspoon, A. C. (1997). Gastric MALT lymphoma and Helicobacter pylori. *Cancer Surveys*, 30(2), 213-231. <https://doi.org/10.1016/j.medcle.2018.09.009>
- Verduzco-Rodríguez, L., Ramírez-Pérez, F., Clendenin, R. M., & Cruz Lara, L. A. (2017). Linfoma gástrico asociado a H. pylori: remisión completa con tratamiento de TARAA y erradicación de H. pylori en un paciente VIH-positivo. *Revista de Gastroenterología de México*, 82(1), 92-94. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2015.12.004>

- Vinagre, I. D. F., de Queiroz, A. L., da Silva, M. R., Vinagre, R. M. D. F., & Martins, L. C. (2015). Infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes com diferentes doenças gastrointestinais do Norte do Brasil. *Arquivos de Gastroenterologia*, 52(4), 266-271. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000400004>
- Zamani, M., Ebrahimitabar, F., Zamani, V., Miller, W. H., Alizadeh-Navaei, R., Shokri-Shirvani, J., & Derakhshan, M. H. (2018). Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 47(7), 868-876. <https://doi.org/10.1111/apt.14561>