

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.58953>

Helicobacter pylori, úlcera péptica y cáncer gástrico

Helicobacter pylori, peptic ulcer and gastric cancer

Recibido: 10/07/2016. Aceptado: 28/09/2016.

Carlos Ernesto Ruiz-Narváez¹ • John Edward Martínez-Rodríguez¹ • Anuar Alonso Cedeño-Burbano² • José Miguel Erazo-Tapia¹
Carlos David Pabón-Fernández¹ • Lina Victoria Unigarro-Benavides³ • Edna Lizeth Buitrón-Zúñiga¹ • Alexander Burbano- Imbachí¹

¹ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - Popayán - Colombia.

² Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Anestesiología - Popayán - Colombia.

³ Universidad de Nariño - Facultad de Ciencias de la Salud - Programa de Medicina - San Juan de Pasto - Colombia.

Correspondencia: Anuar Alonso Cedeño-Burbano. Departamento de Anestesiología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Calle 6 No. 10N-143, Hospital Universitario San José de Popayán, piso 3. Teléfono: +57 3105287152. Popayán. Colombia.
Correo electrónico: anuarcedeno@outlook.com.

| Resumen |

Introducción. Por lo general, se ha descrito que la localización duodenal de la úlcera es más frecuente que la localización gástrica; sin embargo, en áreas con alta incidencia de cáncer gástrico la úlcera péptica parece tener una distribución anatómica distinta, existiendo predominio de la localización gástrica.

Objetivo. Realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de la distribución anatómica de la úlcera péptica en áreas con alta y baja incidencia de cáncer gástrico.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip, SciELO y Cochrane Library con los términos “Peptic ulcer” AND “stomach neoplasm”; la búsqueda se hizo en inglés con sus equivalentes en español y se limitó a estudios observacionales, cohortes y casos y controles.

Resultados. Se encontraron alrededor de 50 artículos con información relevante para la presente revisión.

Conclusión. La literatura disponible sugiere que la úlcera péptica predomina en áreas donde el cáncer gástrico tiene alta incidencia, mientras que en zonas donde la incidencia de la neoplasia es baja predomina la localización duodenal.

Palabras clave: Úlcera péptica; Úlcera gástrica; Úlcera duodenal; Cáncer de estómago (DeCS).

| Abstract |

Introduction: In general, ulcers are more frequently observed in the duodenum than in the stomach. However, in areas with a high incidence of gastric cancer, peptic ulcers seem to have a different anatomical distribution, predominantly gastric localization.

Objective: To perform a narrative literature review about the anatomical distribution of peptic ulcers in areas with high and low incidence of gastric cancer.

Materials and methods: A structured literature search was performed in the ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip, SciELO and Cochrane Library databases using the terms “Peptic ulcer” AND “Stomach Neoplasm”. The search was done in English with its equivalents in Spanish and was limited to observational studies, cohorts and cases and controls.

Results: About 50 articles with relevant information for this review were retrieved.

Conclusion: The available literature suggests that peptic ulcers predominate in areas where gastric cancer has a high incidence, while duodenal localization predominates in areas where the incidence of neoplasms is low.

Keywords: Peptic Ulcer; Gastric Ulcer; Duodenal Ulcer; Stomach Cancer (MeSH).

Ruiz-Narváez CE, Martínez-Rodríguez JE, Cedeño-Burbano AA, Erazo-Tapia JM, Pabón-Fernández CD, Unigarro-Benavides LV, *et al.* *Helicobacter pylori*, úlcera péptica y cáncer gástrico. Rev. Fac. Med. 2018;66(1):103-6. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.58953>.

Ruiz-Narváez CE, Martínez-Rodríguez JE, Cedeño-Burbano AA, Erazo-Tapia JM, Pabón-Fernández CD, Unigarro-Benavides LV, *et al.* [*Helicobacter pylori*, peptic ulcer and gastric cancer]. Rev. Fac. Med. 2018;66(1):103-6. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n1.58953>.

Introducción

La úlcera péptica corresponde a la solución de continuidad de la pared gástrica o duodenal más allá de la muscular de la mucosa, producto de un desbalance entre factores protectores y agresores a ese nivel (1-3). La producción de moco y bicarbonato, los fosfolípidos de membrana, el rápido recambio celular, la angiogénesis y la delicada red microvascular representan las principales barreras de defensa frente a los factores agresores; entre estos últimos sobresalen la infección por *Helicobacter pylori* y el consumo crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (1,4-16).

Hace un tiempo la úlcera duodenal era más frecuente que la úlcera gástrica. Sin embargo, tras el descubrimiento de su asociación con la *H. pylori* y la implementación de la terapia para su erradicación, la incidencia de la úlcera duodenal ha disminuido, por lo que la relación entre úlcera gástrica y duodenal ha tendido a igualarse (1,17-19). Además, se ha descrito una progresiva reducción en la frecuencia de las úlceras gástrica y duodenal en la población general de los países desarrollados y en las clases media y alta de los países en desarrollo (1,20).

En países con alta incidencia de cáncer gástrico se ha documentado una frecuencia más alta de úlcera gástrica respecto a la úlcera duodenal, mientras que en países con baja incidencia de cáncer de estómago —como Israel, Argentina, Dinamarca y EE. UU.— la úlcera duodenal es más frecuente. En Japón, Singapur, Chile y la región andina de Perú, donde la incidencia de cáncer gástrico es elevada, diversos estudios de patología digestiva han concluido que la localización gástrica es más común (1,21-22). En Colombia, a pesar de que existen áreas con alta y baja incidencia de cáncer gástrico, no se encuentran estudios que describan la distribución anatómica de la úlcera péptica en individuos procedentes de dichas regiones, exceptuando el estudio de Cedeño *et al.* (1) realizado en Cauca, el departamento con mayor incidencia de cáncer gástrico en Colombia; esta investigación informó que la úlcera gástrica es más frecuente que la duodenal, con diferencias respecto a género.

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de la distribución anatómica de la úlcera péptica en áreas con alta y baja incidencia de cáncer gástrico.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip, SciELO y Cochrane Library con los términos Peptic ulcer AND stomach neoplasm. La búsqueda se realizó en inglés con sus equivalentes en español y estuvo limitada a estudios observacionales, cohortes y casos y controles. La calidad de la evidencia se valoró de forma independiente por dos coautores mediante la aplicación de la lista de chequeo STROBE del Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (EQUATOR Network), así como los instrumentos para lectura crítica del Critical Appraisal Skills Programme-Español (CASPe). La inclusión o exclusión de las referencias en la presente revisión se definió por el consenso de los dos revisores. Las decisiones disparejas fueron resueltas por un tercer coautor.

Resultados y discusión

Se encontraron alrededor de 50 artículos, en su mayoría correspondientes a estudios observacionales, con información relevante para el desarrollo de la presente revisión.

En general, la localización duodenal de la úlcera péptica es más frecuente que la localización gástrica. No obstante, la literatura

disponible sugiere que la localización gástrica es más común en áreas donde la incidencia de cáncer de estómago es alta. Cedeño *et al.* (1), en un estudio realizado en Popayán, Cauca, que investigó la distribución anatómica de la úlcera péptica en pacientes procedentes de ese departamento, informó una prevalencia para la úlcera péptica de 12.4% (1). Estudios similares realizados en otras localizaciones han estimado una prevalencia de 4.1% a 6.2% en Europa, de 8.2% en Irán, de 3.6% en EE.UU. y de 17.2% en China (1,23-29). También en el estudio de Cedeño *et al.* (1), la úlcera gástrica fue más frecuente que la duodenal, con una relación aproximada de 1:1.2; hallazgo similar al encontrado en otras zonas con alta incidencia de cáncer de estómago donde la localización gástrica de la úlcera péptica también es más frecuente. En Japón, Chile y la región andina de Perú se ha estimado una relación entre úlceras gástrica y duodenal de 4:1, 4:1 y 30:1, respectivamente. En contraste, en áreas donde la incidencia de la neoplasia es baja, la localización duodenal es más común. Israel, Dinamarca, Argentina y EE. UU. presentan una relación entre úlcera gástrica y duodenal de 1:20.6, 1:1.9, 1:5-10 y 1:1.7, respectivamente (1,22).

No se conoce con certeza por qué en las zonas donde el cáncer gástrico tiene alta incidencia existe predominio de la úlcera gástrica sobre la duodenal. La explicación de este fenómeno está por fuera de los límites de la presente revisión; sin embargo, la literatura sugiere que este hecho podría estar relacionado con el común denominador entre las dos patologías: la existencia en dichas áreas de cepas de *H. pylori* con genotipos de virulencia común para cáncer y úlcera a nivel gástrico. En países como Japón, India, China, Corea, Perú, Irán y Vietnam, a pesar de que existe alta incidencia de cáncer gástrico y elevada prevalencia de *H. pylori*, la incidencia de úlcera péptica es relativamente baja (30).

Existe evidencia acumulada de que la úlcera gástrica tiene una asociación positiva para el desarrollo de cáncer de estómago (31-37), aunque esta relación continúa siendo controversial. De la *H. pylori* se conocen varios mecanismos implicados con la lesión de la mucosa gástrica. Esto, al parecer, se debe a que el microorganismo se caracteriza por una enorme variabilidad genética, de tal manera que no todas las cepas son productoras de enfermedad gastrointestinal. Solo el 50% de los pacientes con colonización por este patógeno desarrollará enfermedad ulcerosa péptica a lo largo de su vida (38).

Las diferencias en las manifestaciones clínicas y la gravedad de las enfermedades gástricas dependen de la virulencia de *H. pylori*, conferida especialmente por los genes *cag A*, *vac A*, *dup A*, *ice A*, *oip A* y *bab A*, los cuales se consideran predictores de resultados clínicos graves (39,40). El gen *Vac A* está asociado a la expresión de citotoxinas y su análisis estructural muestra dos regiones: la región señal (s) y la región media (m); a su vez, la primera está dividida en los subtipos s1a, s1b y s2, algunos de los cuales han sido asociados a enfermedades como úlcera péptica y cáncer gástrico. Las cepas con genotipo *Vac A* s1-m1 están relacionadas con úlcera péptica. Además, el gen *ice A* ha sido sugerido como marcador para la predisposición al desarrollo de esta misma patología, sin embargo su rol en las manifestaciones clínicas de la enfermedad necesita ser aclarado (41).

Se sabe que los diferentes factores de virulencia de las cepas de *H. pylori* determinan el desenlace variable de la infección. Los genes *cag A*, *vac A*, *dup A*, *ice A*, *oip A* y *bab A* han mostrado ser predictores de resultados clínicos graves (1,39,42-44). La presencia del genotipo *vac A*-s1 se asocia con una mayor frecuencia de úlcera péptica, mientras que el genotipo *cag A* se asocia en su mayoría con gastritis crónica atrófica y adenocarcinoma gástrico (1,40,44,45). La relación de *cag A* con úlcera péptica puede ser manifestación de su expresión conjunta con el genotipo *vacA*-s1 (1,46). En la principal isla de Japón, país donde existe una incidencia alta de cáncer gástrico, casi todos los aislamientos de *H. pylori* poseen *cag A* y *vac A* positivos (1,47).

Acosta *et al.* (41), en un estudio de tipificación del microorganismo en pacientes con cáncer gástrico en Cauca, departamento con mayor incidencia de cáncer gástrico en Colombia, encontró los subtipos vac A s1 en el 86% de los casos, vac A m1 en el 82%, cag A en el 62% e ice A1 en el 78%, hecho que sugiere que las cepas existentes en este medio poseen genotipos con virulencia fuerte y común para úlcera y cáncer gástrico (1,48). Quiroga *et al.* (49), en un estudio análogo realizado en Colombia, evaluaron la prevalencia de los genotipos cag A, vac A, cag E, oip A y bab A2 en 166 aislamientos de *H. pylori* provenientes de pacientes con enfermedad gastrointestinal, entre estos úlcera péptica, gastritis crónica atrófica, gastritis crónica no atrófica, metaplasia intestinal y adenocarcinoma gástrico, encontrando una frecuencia de los genotipos cag A del 73%, cag E del 75%, bab A2 del 48% y oip A del 74%. En este mismo estudio, el 64% de los aislamientos presentaron el genotipo citotóxico vac A s1m1/cag A positivo/cag E positivo; además, se observó una mayor frecuencia de cepas citotóxicas en pacientes con cáncer (84%), metaplasia (91%) y úlcera (81%), en comparación con pacientes con gastritis no atrófica (50%).

Citelly *et al.* (50), en un estudio realizado en Bogotá D.C., encontraron que los genotipos más frecuentes fueron vac A s1 (92%), Vac A-m1 (60%), cag A (63%) e iceA (85%). El alelo de virulencia S1 fue encontrado en el 43% de los aislamientos correspondientes a gastritis crónica no atrófica, mientras que se aisló en el 81% de los aislamientos correspondientes a cáncer gástrico, mismo porcentaje encontrado en los aislamientos correspondientes a úlcera péptica.

Conclusiones

La literatura disponible sugiere que la localización gástrica de la úlcera péptica es más frecuente que la localización duodenal en áreas con alta incidencia de cáncer gástrico. En contraste, la úlcera duodenal es más común en zonas donde la incidencia de la neoplasia es baja. Algunos estudios de tipificación de *H. pylori* sugieren que este hecho podría estar relacionado con la presencia de factores de virulencia conjunta para úlcera y cáncer a nivel gástrico. Se requieren más estudios descriptivos que incluyan la tipificación del microorganismo para confirmar o desvirtuar dicha hipótesis.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

En memoria del Dr. Juan Pablo Martínez Ureña.

Referencias

- Cedeño-Burbano AA, Galeano-Triviño GA, Fernández-Bolaños DA, Muñoz-García DA, Díaz-Realpe JE. Distribución anatómica de la úlcera péptica en un área de alta incidencia de cáncer gástrico. *Rev Fac Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca*. 2014 [cited 2016 Apr 24];16(3):10-6. Available from: <https://goo.gl/q6w73p>.
- Chan FK, Leung WK. Peptic-ulcer disease. *Lancet*. 2002;360(9337):933-41. <http://doi.org/d3zthg>.
- Yuan XG, Xie C, Chen J, Xie Y, Zhang KH, Lu NH. Seasonal changes in gastric mucosal factors associated with peptic ulcer bleeding. *Exp Ther Med*. 2015;9(1):125-30. <http://doi.org/cft2>.
- Liang CC, Muo CH, Wang IK, Chang CT, Chou CY, Liu JH, *et al.* Peptic ulcer disease risk in chronic kidney disease: ten-year incidence, ulcer location, and ulcer genetic effect of medications. *PLoS One*. 2014;9(2):e87952. <http://doi.org/cft3>.
- Malfetheriner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease. *Lancet*. 2009;374(9699):1449-61. <http://doi.org/b547bp>.
- Charpignon C, Lesgourgues B, Pariente A, Nahon S, Pelaquier A, Gattineau-Sailliant G, *et al.* Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):946-54. <http://doi.org/f5cnqf>.
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(8):791-815. <http://doi.org/d7wxs3>.
- Yamaoka Y. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-Related Gastrointestinal Diseases from Molecular Epidemiological Studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:371503. <http://doi.org/gbbgq3>.
- Liu J, He C, Chen M, Wang Z, Xing C, Yuan Y. Association of presence/absence and on/off patterns of *Helicobacter pylori* oipA gene with peptic ulcer disease and gastric cancer risks: a meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2013;13(1):555. <http://doi.org/gb463z>.
- Mynatt RP, Davis GA, Romanelli F. Peptic ulcer disease: clinically relevant causes and treatments. *Orthopedics*. 2009 [cited 2016 Apr 24];32(2):04. Available from: <https://goo.gl/bgsQdY>.
- Chen MY, He CY, Meng X, Yuan Y. Association of *Helicobacter pylori* babA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4242-51. <http://doi.org/f45d2x>.
- Scarpignato C, Hunt RH. Nonsteroidal antiinflammatory drug-related injury to the gastrointestinal tract: clinical picture, pathogenesis, and prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(3):433-64. <http://doi.org/cg8z4w>.
- Kawamura N, Ito Y, Sasaki M, Iida A, Mizuno M, Ogasawara N, *et al.* Low-dose aspirin-associated upper gastric and duodenal ulcers in Japanese patients with no previous history of peptic ulcers. *BMC Res Notes*. 2013;6:455. <http://doi.org/gb3ngv>.
- Cryer B, Feldman M. Effects of very low dose daily, long-term aspirin therapy on gastric, duodenal, and rectal prostaglandin levels and on mucosal injury in healthy humans. *Gastroenterology*. 1999;117(1):17-25. <http://doi.org/frx6mp>.
- Ruigómez A, Johansson S, Nagy P, Martín-Pérez M, Rodríguez LA. Risk of uncomplicated peptic ulcer disease in a cohort of new users of low-dose acetylsalicylic acid for secondary prevention of cardiovascular events. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):205. <http://doi.org/f6s8dk>.
- García-Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol*. 2004;159(1):23-31. <http://doi.org/c2d3h7>.
- Bobadilla J, Vargas-Voráckova F, Gómez A, Villalobos JJ. Frecuencia de la úlcera péptica en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"; Estudio de localización, factores asociados y tendencias temporales. *Rev Gastroenterol Méx*. 1996 [cited 2016 Apr 24];61(1):31-5. Available from: <https://goo.gl/dZyZn1>.
- Kurata JH, Haile BM. Epidemiology of peptic ulcer disease. *Clin Gastroenterol*. 1984 [cited 2016 Apr 24];13(2):289-307. Available from: <https://goo.gl/QthNfY>.
- Bonnevie O. Changing demographics of peptic ulcer disease. *Dig Dis Sci*. 1985;30(11 Suppl):8S-14S. <http://doi.org/dq7t6p>.
- Ángel-Arango LA, Gómez-Boada D, Villalba-Cuadrado MP. Epidemiological evolution of acid peptic disease in an Endoscopic Diagnostic

- Center in Bogotá from 1993 and 2007. *Rev Col Gastroenterol*. 2010 [cited 2016 Apr 24];25(2):139-53. Available from: <https://goo.gl/fB6Sww>.
21. Weitz-Vattuone JC, Berger-Fleiszig Z, Sabah-Telias S, Silva-Calagni H. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas. Santiago de Chile. Sociedad Chilena de Gastroenterología; 2013.
 22. Medina E, Csendes A, Kaempffer A. Aspectos epidemiológicos de la úlcera péptica. *Rev Med Chile*. 1976;96:788.
 23. Kurata JH. Ulcer epidemiology: an overview and proposed research framework. *Gastroenterology*. 1989;96(2 Pt 2 Suppl):569-80. <http://doi.org/cfvf>.
 24. González-Pérez A, Sáez ME, Johansson S, Nagy P, García-Rodríguez LA. Risk factors associated with uncomplicated peptic ulcer and changes in medication use after diagnosis. *PLoS One*. 2014;9(7):e101768. <http://doi.org/cfvj>.
 25. Aro P, Storskrubb T, Ronkainen J, Bolling-Sternevald E, Engstrand L, Vieth M, *et al*. Peptic ulcer disease in a general adult population: the Kalixanda study: a random population-based study. *Am J Epidemiol*. 2006;163(11):1025-34. <http://doi.org/chpnmv>.
 26. Barazandeh F, Yazdanbod A, Pourfarzi F, Sepanlou SG, Derakhshan MH, Malekzadeh R. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of a systematic investigation in Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2012;4(2):90-6.
 27. Bao Y, Spiegelman D, Li R, Giovannucci E, Fuchs CS, Michaud DS. History of peptic ulcer disease and pancreatic cancer risk in men. *Gastroenterology*. 2010;138(2):541-9. <http://doi.org/bkk4bf>.
 28. Li Z, Zou D, Ma X, Chen J, Shi X, Gong Y, *et al*. Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2570-7. <http://doi.org/bxwq36>.
 29. Hong JB, Xia L, Zuo W, Wang AJ, Xu S, Xiong HF, *et al*. Risk factors for intestinal metaplasia in concomitant gastric and duodenal ulcer disease. *Exp Ther Med*. 2014;7(4):929-34. <http://doi.org/cfvm>.
 30. Ruiz A, Cruz CE, Verhelst JL, Vargas H, Calambás F. Úlcera péptica. In: Vargas-Urichechea H, editor. Texto de Medicina Interna. Popayán: Universidad del Cauca; 2008. p. 1054-7.
 31. Hansson LE. Risk of stomach cancer in patients with peptic ulcer disease. *World J Surg*. 2000 [cited 2016 Apr 24];24(3):315-20. Available from: <https://goo.gl/oKEPao>.
 32. Zhang ZW, Newcomb P, Hollowood A, Moganaden, Gupta J, Feakins R, *et al*. A comparison study of gastric cancer risk in patients with duodenal and gastric ulcer: roles of gastric mucosal histology and p53 codon 72 polymorphism. *Dig Dis Sci*. 2004;49(2):254-9. <http://doi.org/djfrer>.
 33. Lewis JH, Woods M. Gastric carcinoma in patients with unoperated duodenal ulcer disease. *Am J Gastroenterol*. 1982 [cited 2016 Apr 24];77(6):368-73. Available from: <https://goo.gl/rqeL8H>.
 34. Norfleet RG, Johnson SE. Strange bedfellows: duodenal ulcer and cancer of the stomach. *J Clin Gastroenterol*. 1989;11(4):382-5. <http://doi.org/fp3rkn>.
 35. Molloy RM, Sonnenberg A. Relation between gastric cancer and previous peptic ulcer disease. *Gut*. 1997;40(2):247-52. <http://doi.org/cfvp>.
 36. Rugge M, Cassaro M, Di Mario F, Leo G, Leandro G, Russo VW, *et al*. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia. *Gut*. 2003;52(8):1111-6. <http://doi.org/br43nz>.
 37. Lv SX, Gan JH, Wang CC, Luo EP, Huang XP, Xie Y, *et al*. Biopsy from the base of gastric ulcer may find gastric cancer earlier. *Med Hypotheses*. 2011;76(2):249-50. <http://doi.org/cgknw6>.
 38. Tang CL, Ye F, Liu W, Pan XL, Qian J, Zhang GX. Eradication of *Helicobacter pylori* infection reduces the incidence of peptic ulcer disease in patients using non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(4):286-96. <http://doi.org/f33v33>.
 39. Shiota S, Suzuki R, Matsuo Y, Miftahussurur M, Tran TT, Binh TT, *et al*. *Helicobacter pylori* from gastric cancer and duodenal ulcer show same phylogeographic origin in the Andean region in Colombia. *PLoS One*. 2014;9(8):e105392. <http://doi.org/f6rgfc>.
 40. Beltrán-Anaya FO, Poblete TM, Román-Román A, Reyes S, de Sampedro J, Peralta-Zaragoza O, *et al*. The EPIYA-ABCC motif pattern in CagA of *Helicobacter pylori* is associated with peptic ulcer and gastric cancer in Mexican population. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):223. <http://doi.org/gb3zrt>.
 41. Acosta CP, Muñoz S, Sierra CH. Resúmenes V Congreso internacional y VIII Congreso Colombiano de genética. Prevalencia de los genes Cag A, Ice A y Vac A en pacientes con *Helicobacter pylori* asociados con cáncer gástrico en el Cauca. *Colomb Med*. 2008 [cited 2016 Abr 24];39(Suppl 2):66-102. Available from: <https://goo.gl/VZPPMQ>.
 42. Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):629-41. <http://doi.org/d77m9x>.
 43. Shiota S, Suzuki R, Yamaoka Y. The significance of virulence factors in *Helicobacter pylori*. *J Dig Dis*. 2013;14(7):341-9. <http://doi.org/cfvr>.
 44. Matteo MJ, Granados G, Pérez CV, Olmos M, Sanchez C, Catalano M. *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island genotype diversity within the gastric niche of a single host. *J Med Microbiol*. 2007;56(Pt 5):664-9. <http://doi.org/c4qmc3>.
 45. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Nomura RY, Perez-Perez GI, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. *J Infect Dis*. 2002;186(8):1138-44. <http://doi.org/bq96qg>.
 46. Siddique I, Al-Qabandi A, Al-Ali J, Alazmi W, Memon A, Mustafa AS, *et al*. Association between *Helicobacter pylori* genotypes and severity of chronic gastritis, peptic ulcer disease and gastric mucosal interleukin-8 levels: Evidence from a study in the Middle East. *Gut Pathog*. 2014;6(1):41. <http://doi.org/cfvs>.
 47. Shiota S, Murakami K, Suzuki R, Fujioka T, Yamaoka Y. *Helicobacter pylori* infection in Japan. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;7(1):35-40. <http://doi.org/f4gdxt>.
 48. Adrada JC, Calambás FH, Díaz J, Delgado DO, Sierra CH. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el Cauca, Colombia. *Rev Col Gastroenterol*. 2008 [cited 2014 Oct 5];23(4):309-14. Available from: <https://goo.gl/CdxJpZ>.
 49. Quiroga AJ, Cittelly DM, Bravo MM. Frecuencia de los genotipos babA2, oipA y cagE de *Helicobacter pylori* en pacientes colombianos con enfermedades gastroduodenales. *Biomédica*. 2005 [cited 2016 Sep 15];25(3):325-34. Available from: <https://goo.gl/y25Lq9>.
 50. Cittelly DM, Huertas MG, Martínez JD, Oliveros R, Posso H, Bravo MM, *et al*. Los genotipos de *Helicobacter pylori* en gastritis no atrófica difieren de los encontrados en úlcera péptica, lesiones premalignas y cáncer gástrico en Colombia. *Rev. méd. Chile*. 2002;130(2):143-51. <http://doi.org/dz9cp9>.