

Manual para la Prevención y Detección Temprana del Cáncer Gástrico



**Instituto Nacional
de Cancerología**
Colombia
Por el control del cáncer

**Manual para la Prevención y Detección
Temprana del Cáncer Gástrico**

Instituto Nacional de Cancerología 2023

Subdirección General de Investigación,
Vigilancia Epidemiológica, Promoción y
Prevención

Grupo Área de Salud Pública

Manual para la Prevención y Detección Temprana del Cáncer Gástrico

ISBN: 978-958-8963-26-6

© Instituto Nacional de Cancerología, 2023

Diseño, diagramación y corrección de estilo

Equipo de Comunicaciones

Instituto Nacional de Cancerología

Fotografía de portada:

Rido81/bigstockphoto.com/es/image-436795907/

Interventoría:

Grupo de Prevención y Detección Temprana del Cáncer - INC.

© Instituto Nacional de Cancerología

Reservados todos los derechos. No se permite la reproducción total o parcial de esta obra, ni su incorporación a un sistema informático, ni su transmisión en cualquier forma o por cualquier medio (electrónico, mecánico, fotocopia, grabación u otros) sin autorización previa y por escrito del Instituto Nacional de Cancerología. La infracción de dichos derechos puede constituir un delito contra la propiedad intelectual.



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez

Ministro de Salud y Protección Social

Jaime Hernán Urrego Rodríguez

Viceministro de Salud Pública,
Prestación de Servicios y APS

Luis Alberto Martínez Saldarriaga

Viceministro de la Protección Social

Nubia Esperanza Bautista Bautista

Directora Promoción y Prevención (e)



**Instituto Nacional
de Cancerología**
Colombia

Por el control del cáncer

Carolina Wiesner Ceballos

Directora General

Alvaro Quintero Posada

Subdirector General de
Investigaciones, Vigilancia
Epidemiológica, Promoción y
Prevención

Lina María Trujillo Sánchez

Subdirectora De Atención Médica y
Docencia

Lia Margarita Álvarez Puente

Subdirectora Administrativa y
Financiera

Devi Nereida Puerto Jiménez

Coordinadora Grupo Área De Salud
Pública

Manual para la Prevención y Detección Temprana del Cáncer Gástrico

Elaborado por:

María Lourdes Calderón Mendoza

Profesional Especializado-Grupo Área
de Salud Pública

Ricardo Oliveros Wilches

Médico Especialista en
Gastroenterología Oncológica

Helena Facundo Navia

Médico Especialista en Gastroenterología
Oncológica

Devi Nereida Puerto Jiménez

Coordinadora Grupo Área de Salud Pública

Revisión:

Raúl Eduardo Pinilla Morales

Coordinador Grupo de Gastroenterología
Oncológica

Sandra Manrique

Profesional especializado- Grupo
Prevención y Detección Temprana del
Cáncer

Devi Nereida Puerto Jiménez

Coordinadora Grupo Área de Salud Pública

Lista de Acrónimos

AF:	Antecedente Familiar
AIRC:	Instituto Americano para la Investigación en Cáncer
DAG:	Displasia Alto Grado
DBG:	Displasia Bajo Grado
DNE:	Dispepsia No Investigada
EVDA:	Endoscopia de Vías Digestivas Altas
FAP:	Poliposis Adenomatosa Familiar
GPC:	Guía de Práctica Clínica
HNPCC:	Cáncer colorrectal hereditario no polipoideo
HP:	Helicobacter Pylori
IARC:	Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer
ITT:	Intención de Tratar
LPCG:	Lesiones Prenoplásicas Cáncer Gástrico
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PJS:	Síndrome Peutz Jeghers
TAE:	Tasa Ajustada por Edad
WCRF:	Fundación para la Investigación de Cáncer en el mundo

Contenido

Presentación	9
Introducción	11
1. Generalidades y clasificación del cáncer gástrico	12
2. Epidemiología del cáncer gástrico	18
3. Factores de riesgo para el cáncer gástrico	21
4. Prevención y detección temprana del cáncer gástrico	22
5. Diagnóstico y tratamiento de la infección por helicobacter pylori	39
6. El papel del médico general en la detección temprana del cáncer gástrico	42
7. Referencias bibliográficas	46

Imágenes

1. Partes del estómago	12
2. Adenocarcinoma Gástrico de tipo difuso	14
3. Adenocarcinoma Gástrico de tipo intestinal	14

Figuras

1. Historia natural del Cáncer Gástrico	17
2. Recomendaciones para el manejo del médico general en la Prevención y Detección Temprana del Cáncer Gástrico	45

Tabla

1. Recomendaciones y puntos de buena práctica	37
---	----

PRESENTACIÓN

El cáncer gástrico (CG) sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial, pese a la disminución en su incidencia y mortalidad en los últimos años. El gran descenso observado en la mortalidad por cáncer de estómago ha sido descrito internacionalmente, y puede atribuirse a un mejoramiento en las condiciones de vida en general.

En Colombia, según estimaciones del Instituto Nacional de Cancerología 2012-2016, anualmente se diagnostican 6,920 casos nuevos de CG (8,5%). Ocupando este el tercer lugar en incidencia, luego del cáncer de próstata y mama. Anualmente se reportan 5,318 (13,2%) muertes por esta causa, siendo el CG la primera causa de muerte por cáncer en el país.

Existen estrategias de intervención con adecuados niveles de evidencia, dirigidas a la prevención primaria y secundaria del CG que permiten disminuir su incidencia y mejorar las cifras de mortalidad y supervivencia, a través de diagnósticos tempranos. Para ello es necesario contar con herramientas de difusión de la información, con el fin de dar a conocer estas estrategias entre el componente primario de atención.

La Guía de Práctica Clínica busca formular recomendaciones para la prevención primaria, la prevención secundaria, el tratamiento de lesiones preneoplásicas gástricas (gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia) y el diagnóstico temprano del cáncer gástrico en población adulta, con el propósito de impactar los indicadores e incrementar la detección del cáncer gástrico en estadios tempranos. En este mismo sentido este manual pretende contribuir con la comunicación educativa de las diferentes estrategias para la prevención y el diagnóstico oportuno del CG, y está dirigido a médicos del primer nivel de atención teniendo en cuenta el gran impacto epidemiológico de este cáncer en nuestro país.

Dirección General
Instituto Nacional de Cancerología

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial el cáncer gástrico CG es el responsable de más de 1.000.000 de casos nuevos, y alrededor de 768.000 muertes por año, lo que equivale a 1 de cada 12 muertes por cáncer en el mundo (1).

Colombia se encuentra entre los países con mayores tasas de incidencia. Según GLOBOCAN 2020, las tasas de incidencia y mortalidad para CG ajustadas por edad TAE fueron de 12,8 y 9,9 por 100.000 habitantes respectivamente (2).

El CG representa para el país un verdadero problema de salud pública; sin embargo, Colombia no cuenta con un programa de prevención y diagnóstico temprano de CG; la mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, lo cual impacta negativamente la supervivencia(3).

El CG es una entidad multicausal y en su génesis intervienen múltiples factores. El *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ha sido identificado como el agente infeccioso más importante, por lo cual su detección y erradicación debe incluirse en las estrategias de prevención (4) (5).

Este tipo de cáncer, como muchas neoplasias no tiene signos y síntomas patognomónicos y menos aún, en fases tempranas. Es importante tenerlo en mente en toda consulta médica y a través de una historia clínica completa, identificar factores de riesgo. El presente documento pretende contribuir con las diferentes estrategias para la prevención y el diagnóstico oportuno del CG, teniendo en cuenta el gran impacto epidemiológico en nuestro país, así como la ausencia de pruebas estandarizadas de detección temprana, y está dirigido a médicos del primer nivel de atención.

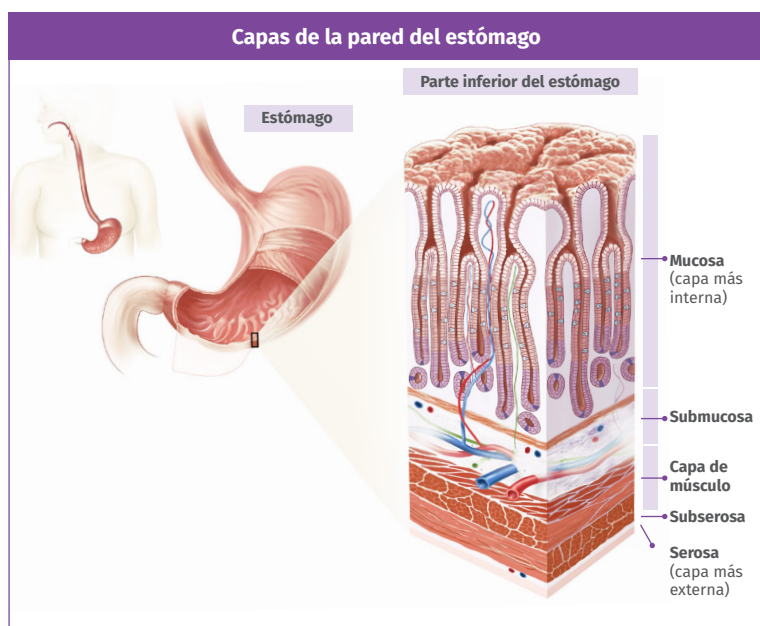
Se espera que con las diferentes acciones implementadas por el sector salud para la prevención del CG, tales como la promoción de hábitos de vida saludable y la erradicación del *H. pylori*, así como la detección oportuna, se pueda disminuir la incidencia, detectar más lesiones en estadio temprano y aumentar las tasas de supervivencia por CG.

1. GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer se define como un grupo de anomalías que se caracterizan por un crecimiento incontrolado de células, además de una propagación de estas nuevas células anormales a territorios satélites. El cáncer gástrico (CG) es el tumor más frecuente dentro de los tumores gastrointestinales a nivel mundial(6).

La pared del estómago está compuesta por cinco capas de tejido: La capa interna o mucosa, la submucosa, la muscular propia, la subserosa y la serosa. El adenocarcinoma gástrico se origina en las células de la mucosa y se disemina hacia el exterior (6) (ver imagen 1).

Imagen 1. Partes del estómago



El sistema TNM del Comité Conjunto Americano en Cáncer (AJCC por sus siglas en inglés), es el estándar mundial para la estadificación y tiene en cuenta el grado de invasión del tumor a través de las capas

del estómago (T); los ganglios comprometidos (N por node, en inglés) y la presencia o ausencia de metástasis (M). Combinando estos tres aspectos se obtiene el estadio tumoral. Un CG temprano es aquel que compromete únicamente mucosa y/o submucosa con independencia del compromiso ganglionar, y un avanzado es aquel que tiene compromiso más allá de la submucosa, es decir, de muscular propia en adelante (7).

Adicionalmente, los subtipos histológicos del CG, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud OMS, dividen el cáncer gástrico en cinco categorías principales: adenocarcinoma, carcinoma de células adenoescamosas, carcinoma de células escamosas, carcinoma indiferenciado y carcinoma no clasificado. Los adenocarcinomas a su vez se subdividen en cuatro tipos en función de su patrón de crecimiento, en papilar, tubular, mucinoso y el anillo de sello (4) (6). Aproximadamente el 95% de los casos de CG corresponden a adenocarcinomas y el 5% restante está constituido por otros tumores malignos gástricos como linfomas, sarcomas y tumores neuroendocrinos gástricos (6).

Sin embargo, mucho más usada en la clínica, es la clasificación de Lauren, que divide el adenocarcinoma en tipo intestinal y difuso. El primero, cuando la lesión forma estructuras tubulares que recuerdan las glándulas gástricas y el segundo, también llamado no cohesivo, cuando las células malignas lucen sueltas, sin organización estructural alguna (5) (ver imágenes 2 y 3).

En este texto nos referimos al adenocarcinoma gástrico, de lejos el más frecuente de los tumores malignos del estómago. La clasificación endoscópica clásica de Borrmann, que sigue utilizándose en la clínica, describe al CG avanzado en cuatro tipos, Borrmann I polipoide, II ulcerado con bordes bien definidos, III ulcerado con bordes mal delimitados y IV o linitis plástica, que es un engrosamiento difuso de la mucosa sin configurar claramente masa (8).

Es frecuente mencionar el CG en relación con su localización en las regiones del estómago; sin embargo, de manera general, también se clasifica en cardial y no cardial, según si su epicentro es proximal y afecta la unión gastroesofágica o, por el contrario, si se origina más distalmente en el estómago (9). Este último tiene mejor pronóstico. En Colombia, sigue siendo más frecuente el CG no cardial pero el cardial está en aumento en el mundo (2) (3).

Imagen 2. Adenocarcinoma Gástrico de tipo difuso

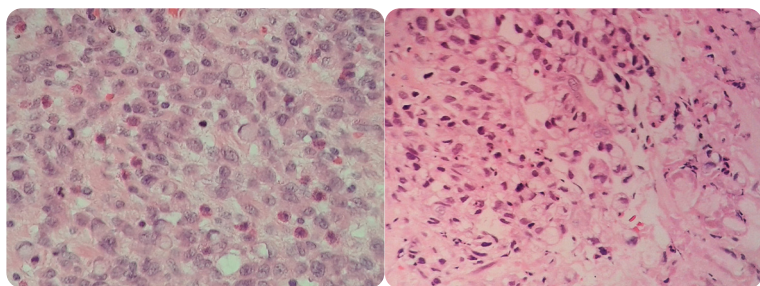
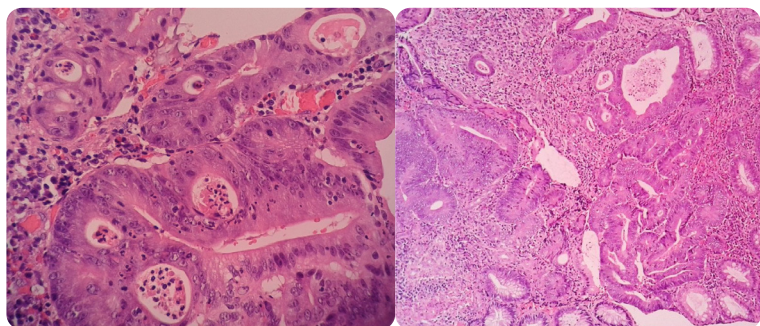


Imagen 3. Adenocarcinoma Gástrico de tipo intestinal



1.1. Historia Natural de la Enfermedad

El conocimiento de la historia natural del CG permite la implementación de estrategias de prevención primaria y secundaria.

El CG en su historia natural presenta 3 fases: Carcinogénica, asintomática y clínica, o sintomática (10) (ver figura 1) :

1. Fase carcinogénica: En esta fase se considera a la gastritis crónica por *H. pylori* como el factor etiológico inicial del CG. Esta infección se adquiere en la infancia, tiene una progresión lenta y variable. Con el tiempo, la gastritis crónica puede conducir a una atrofia gástrica, seguida de una metaplasia intestinal, que es el cambio del epitelio típico del estómago por células de tipo intestinal, ya sea de intestino

delgado o grueso (colónica). Estas células tienen aspecto normal, pero están en el epitelio equivocado. Posteriormente se inician los cambios intracelulares que constituyen la displasia; células anormales para cualquier epitelio. Finalmente, surge el adenocarcinoma, proceso modulado a lo largo de muchos años por factores genéticos, dietéticos y ambientales, lo que permite una amplia oportunidad de intervención (6) (11)

La infección por *H. pylori* es el primer paso en la carcinogénesis gástrica, lo que produce una activación de la respuesta inflamatoria (6). Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de la infección por *H. pylori*, solamente una muy pequeña proporción de pacientes infectados desarrollan CG. De 100 pacientes infectados, solo 1 desarrollará CG (12).

La diferencia en la patogenicidad de esta bacteria hace que solo una minoría de pacientes lleguen a desarrollar CG; la susceptibilidad genética, la heterogeneidad y otras influencias del medio ambiente tales como la sal de la dieta o la presencia de especies no *Helicobacter* dentro de la microbiota gastrointestinal, pueden explicar por qué solamente una pequeña proporción de individuos colonizados por el *H. pylori* pueden desarrollar el CG (12).

Una de las estrategias de intervención en la historia natural del CG, específicamente en la fase carcinogénica, es la del diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* antes de que se presente la atrofia gástrica y/ o la metaplasia intestinal. Se debe tener en cuenta que cuando existe ya un daño en la mucosa, la terapia erradicadora de la bacteria no tendrá ningún éxito, lo que se conoce como el punto de no retorno (13). Este se presenta cuando el *H. pylori* genera cambios en el ácido desoxirribonucleico (ADN) del individuo, lo que conlleva a desarrollar cáncer de manera irreversible, aun erradicando la infección (14). Es importante identificar ese punto de no retorno para definir los momentos en los que se recomienda erradicar la infección con el fin de garantizar la recuperación del daño en la mucosa, detener el proceso y prevenir el desarrollo del cáncer (15). Sin embargo, identificar este punto no es fácil en la práctica clínica y adicionalmente, el daño de la mucosa no es homogéneo, de modo que la recomendación general es erradicar el *H. pylori* cuando es diagnosticado, principalmente en pacientes jóvenes.

A la infección por *H. pylori* le sigue la aparición de la atrofia gástrica, la cual tiene una frecuencia de aparición muy baja, antes de los 40 años de edad (16).

La metaplasia es el siguiente paso en la fase de carcinogénesis del CG. Es una lesión precancerosa intermedia que se define como el reemplazo del epitelio superficial, foveolar y glandular en la mucosa oxíntica o antral por epitelio intestinal. Se clasifica en completa e incompleta, siendo de peor pronóstico la incompleta pues progresa a displasia con mayor frecuencia y por tanto implica mayor riesgo de desarrollar CG (17) (18) (19). La evidencia científica respalda la utilidad de subtipificar MI como predictor del riesgo de CG. Reconociendo su utilidad por parte de los gastroenterólogos, se debería alentar a los patólogos a subtipificar MI como una forma de vigilancia (20).

La displasia gástrica es una lesión precancerosa y es el penúltimo estado en la cascada de la oncogénesis gástrica. Por esto, la importancia de la identificación, manejo y seguimiento de esta lesión como herramienta para la detección temprana y prevención del CG. La displasia usualmente se clasifica como de bajo y alto grado (21). La displasia de alto grado tiene un elevado riesgo de progresar a carcinoma o cursar con carcinoma sincrónico. Se ha reportado que el 25 % de los pacientes con displasia de alto grado al cabo de 1 año han progresado a carcinoma (21).

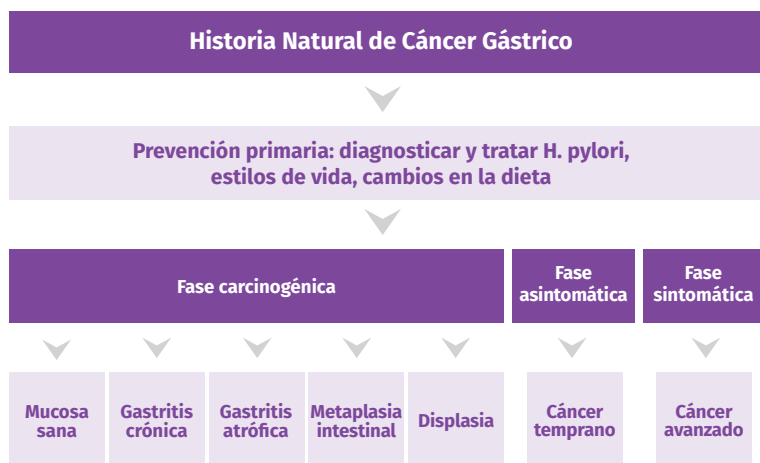
Un estudio desarrollado en Singapur mostró que la metaplasia intestinal es un factor de riesgo significativo para cáncer gástrico temprano (RR 5,36; 95% CI 1,51 -19,0; $p < 0,01$). El estudio también reveló tasas de incidencia para cáncer gástrico temprano en pacientes con y sin MI de 133,9 y 12,5 por 100,000 habitantes/año respectivamente; sin embargo, participantes con OLGIM estadios III-IV mostraron un mayor riesgo (RR 20,7; IC del 95% 5,04 a 85,6; $p < 0,01$) (22).

2. Fase de asintomática: Esta fase está definida como el tiempo entre el inicio del cáncer y el inicio de los síntomas. Es la fase ideal en la que el cáncer puede detectarse a través de exámenes de tamización antes de que los síntomas típicos del diagnóstico aparezcan (10). Algunos autores han establecido para el CG un tiempo promedio de

2,3 años, lo cual soporta el intervalo de tamizaje cada 2 años como lo han sugerido los coreanos; sin embargo, este puede variar con la edad, a mayor rango de edad mayor tiempo entre el inicio del cáncer y la presentación de los síntomas (10).

3. Fase sintomática: El CG en su estadio inicial prácticamente es asintomático; en el momento de la aparición de los síntomas la enfermedad se encuentra muy avanzada, lo que dificulta el tratamiento quirúrgico curativo(15). Para los estadios avanzados, la supervivencia global a 5 años es alrededor del 15% (23).

Figura 1. Historia natural del Cáncer Gástrico



Fuente: Tomado de: Oliveros, R., et al *Rev Colomb Gastroenterol* 2019;34(2), 177.

1.2. Manifestaciones Clínicas

El CG es un tumor que no genera síntomas específicos que permitan una identificación temprana (5). Los estadios iniciales suelen ser asintomáticos o asociados con enfermedades inespecíficas, con síntomas como dispepsia y en estados avanzados, se presenta con dolor en epigastrio, anemia, anorexia, pérdida de peso, sangrado, obstrucción gástrica (síndrome pilórico) y muy ocasionalmente, perforación (5)(9). El dolor asociado con el cáncer gástrico tiende a

ser constante, no irradiado, y generalmente no se alivia al comer. Un cierto grado de sangrado gastrointestinal es común, hasta el 40% en de pacientes que tienen alguna forma de anemia y hasta un 15% con hematemesis franca (4).

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER GÁSTRICO

De acuerdo a cifras de GLOBOCAN 2020, el cáncer gástrico CG ocupa, a nivel mundial, el quinto lugar en incidencia después del cáncer de mama, pulmón, colon y recto, y próstata, con cifras alrededor de 1,089,000 casos nuevos, representando el 5,6% de todos los casos nuevos de cáncer en el mundo (1).

A nivel mundial se producen cerca de 768,793 muertes al año por CG, lo que representa el 7,7% de las muertes por cáncer. El CG ocupa el cuarto lugar en el mundo en mortalidad después del cáncer de pulmón, colon y recto e hígado (1).

Japón y Corea presentan las cifras más altas en incidencia en el mundo. Son áreas de alta incidencia para CG: Asia, Europa Oriental, América del Sur y América Central; y son áreas de baja incidencia: el sur del Asia, norte y este de África, Norteamérica, Australia y Nueva Zelanda (1).

Las tasas de incidencia son dos veces más altas en hombres. El CG es el cáncer más comúnmente diagnosticado y la principal causa de muerte por cáncer en hombres, en varios países de Asia occidental (1).

En países desarrollados como Corea del Sur y Japón, se cuenta con programas de tamización para CG, lo que deriva en una baja proporción mortalidad/incidencia: 0,43% para Japón y 0,45% para Corea del Sur, lo que indica el beneficio del tamizaje poblacional en regiones de alta prevalencia (24).

En Colombia, según GLOBOCAN, en el 2020 se detectaron 8,214 casos nuevos de cáncer gástrico (7,3%), ocupando el cuarto lugar en incidencia después de los cánceres de mama, próstata, colon y recto.

Para ese mismo periodo, fue la primera causa de mortalidad por cáncer (11,7%), y se reportaron 6.451 muertes (2).

La mortalidad por cáncer gástrico en Colombia presenta un patrón de distribución geográfico heterogéneo. Se considera a la región andina y en general, las regiones montañosas, como zonas de alto riesgo, y a las regiones costeras y planas del territorio nacional como zonas de bajo riesgo (25).

El riesgo de desarrollar CG se incrementa con la edad (26). Los adenocarcinomas de tipo intestinal son los más frecuentes en los sitios de alta prevalencia de CG se localizan distalmente en el estómago, tienen mejor pronóstico y ocurren más a menudo en hombres, a partir de los 50 años. Los adenocarcinomas de tipo difuso ocurren más frecuentemente antes de los 50 años, predominan en mujeres, son de localización más frecuentemente proximal y son más agresivos (5).

Los adenocarcinomas de tipo intestinal están más frecuentemente relacionados con historia de gastritis crónica, gastritis atrófica y metaplasia intestinal, y se ha encontrado que el mayor número de casos ocurre en países de bajos ingresos(27). Dentro de la historia natural del CG se encuentra un largo período de inflamación crónica que precede a la aparición del tumor, por lo cual el CG es susceptible de ser intervenido tempranamente y así ofrecerle al paciente un tratamiento endoscópico o quirúrgico oportuno (15).

De acuerdo con el reporte de la Cuenta de Alto Costo (CAC) 2018, en Colombia el estadio de mayor representación sobre el total de los casos estadificados es el IV, con un 37%, seguido del Estadio III con un 29,5% , versus el 1,9% de pacientes con CG diagnosticados en estadios tempranos (28).

La infección por *H. pylori* se reconoce como el principal factor de riesgo para el CG. Casi el 90% de los casos de CG están asociados a la infección por esta bacteria(1). La variación en la prevalencia de *H. pylori* se correlaciona razonablemente con la incidencia de CG; sin embargo, existen también otros factores medioambientales y de carácter genético, asociados con el CG, que serán abordados en el capítulo de factores de riesgo.

3. FACTORES DE RIESGO PARA EL CÁNCER GÁSTRICO

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta la probabilidad de que una persona desarrolle una condición. En el desarrollo del CG están involucrados factores medioambientales, de estilo de vida, genéticos, geográficos e infecciosos (4).

Los factores de riesgo, así como la carcinogénesis y los patrones epidemiológicos, difieren de acuerdo a la clasificación anatómica del CG (cardial y no cardinal) (2). El riesgo de CG no cardinal aumenta con el consumo de alcohol, el tabaquismo, alto consumo de alimentos conservados, salados y procesados, y bajo consumo de frutas. Aunque el CG no cardinal se asocia con la infección por *H. pylori*, el CG cardinal generalmente no está asociado a este tipo de infección, y puede incluso estar inversamente relacionado en algunas poblaciones emergentes (2).

La mayoría de los cánceres gástricos son esporádicos (80%), un 10% se presenta dentro de una historia de agregación familiar de cáncer y un 1% a 3% es claramente hereditario, como parte de un síndrome con causa genética (29).

3.1. Factores Expositivos

Se han descrito diversos factores ambientales que pueden influir en la patogenia del cáncer gástrico, tales como el consumo de aguas con algunas características, o contaminadas con metales pesados como cadmio, plomo, arsénico y cromo, o aguas potables con altos contenidos de nitratos y nitritos que se pueden convertir en nitrosaminas en el estómago (30) (31) (32) (33).

Adicionalmente, hay investigaciones, que señalan cierta simbiosis entre el suelo, la vegetación y los alimentos, lo que implica que las sustancias en el suelo se transmiten a través de la cadena alimentaria y pueden irse acumulando en el cuerpo de los consumidores con posibles efectos carcinogénicos (34) (35) (36).

La exposición a la radiación es un factor de riesgo invisible para CG (37), y estudios han descrito aumentos en la mortalidad por cáncer gástrico en trabajadores de minas de uranio en diferentes latitudes, como México o Alemania (38) (39); así mismo, la exposición a radiaciones alfa y beta en áreas de Turquía se constituyen en factores de riesgo para este tipo de cáncer (40). Se considera también que la radiación tiene un efecto a largo plazo sobre la incidencia y la mortalidad para CG. Estudios relacionados con sobrevivientes de los bombardeos atómicos en Hiroshima y Nagasaki en Japón, demostraron que la exposición a la radiación ionizante aumentó el riesgo de CG, y los sobrevivientes tuvieron una mayor tasa de mortalidad por cánceres, incluyendo el CG (41).

La IARC, señala como probables cancerígenos para CG la exposición a radiaciones ionizantes que incluyan radón 222, principalmente en los sectores de radiología, industria nuclear y minería subterránea; asimismo, la fabricación de caucho (42). Por otra parte la exposición a asbesto se asocia con un riesgo moderado de CG (43).

3.2. Dieta

La dieta y los hábitos alimentarios son uno de los más importantes factores de riesgo para el desarrollo del CG. La Fundación para la Investigación de Cáncer en el mundo (WCRF) y el Instituto Americano para la Investigación en Cáncer (AIRC), a partir de su informe de Dieta, Nutrición, Actividad Física y Cáncer de Estómago, que analizó 89 estudios que incluían 17,5 millones de pacientes adultos y casi 77,000 casos de cáncer de estómago, encontró una fuerte evidencia en relación a este cáncer y el consumo de alimentos conservados, salados y procesados, como tradicionalmente se preparan en el este de Asia. Este mismo informe mostró una evidencia leve en relación al aumento del CG y el consumo de carne y pescado a la parrilla, además de la poca ingesta de fruta; por otra parte, el consumo de cítricos se identificó como factor protector en la disminución del riesgo de desarrollar CG (44).

Así mismo, un metaanálisis que evaluó la asociación entre la ingesta habitual de sal y el riesgo de CG, mostró un riesgo mayor entre la ingesta alta y moderadamente alta versus la ingesta baja RR 1,68[1,17-2,41], $P=0.005$ y respectivamente 1,41 [95% I.C 1,03-1,93] $P=0,032$ (45).

Con respecto al consumo de carnes rojas, se encontraron asociaciones específicas para el riesgo de desarrollar cáncer gástrico. Un análisis dosis respuesta indicó que por cada 100 gr/día en la ingesta de carnes rojas se aumenta el riesgo de cáncer gástrico en un 17% (RR 1,17; IC del 95%: 1,05-1,32) (46).

3.3 Tabaquismo

El tabaquismo se asocia con un mayor riesgo de CG (29). Fumar tiene efectos devastadores e irreversibles sobre el tejido gástrico, que aumentan el riesgo de malignidad (29). Este agente también fue reconocido por Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, IARC, como factor de riesgo para CG (42). Estimaciones en el Reino Unido mostraron que, en 2010, el 22% de los casos de CG estuvieron relacionados con el consumo de tabaco (47).

3.4 Edad y género

La edad ha sido asociada con un riesgo de CG (29). Este se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 55 años. La mayoría de las personas con diagnóstico de CG tienen entre 60 y 89 años. El género también puede desempeñar un papel en la biología del CG, siendo más frecuente en hombres (2 x 1) (48).

3.5 Obesidad

Este es un factor de riesgo asociado a varios tipos de enfermedades, incluyendo el CG de tipo cardial (44) (49). Se ha reportado que en individuos con índice de masa corporal IMC de 30 a 35, existe un riesgo doble de desarrollar CG de este tipo, en relación con aquellos individuos con IMC <25; así mismo, aquellos con un IMC > 40 tienen un riesgo 3 veces mayor de presentar CG cardial (50). Existen mecanismos que promueven esta asociación, tales como el estado inflamatorio que

produce la obesidad, la producción de factores proinflamatorios y de necrosis tumoral; además, la obesidad también promueve el reflujo gastroesofágico, y la transición al esófago de Barret, potencialmente precanceroso. Este último mecanismo incrementa el riesgo de cáncer de tipo cardial (44).

3.6. Factores Genéticos y/o familiares

Individuos con familiares de primer grado que han tenido CG tienen mayores probabilidades de desarrollar esta enfermedad. Existe también una asociación con la etnia y el grupo sanguíneo tipo A (51) (52).

Por otro lado, las diferencias genéticas de los individuos en cada población son los principales factores que determinan la susceptibilidad a diversas enfermedades infecciosas y contagiosas o a enfermedades no transmisibles como el cáncer (29). El análisis de factores genéticos relacionados con el cáncer se enfoca en el estudio de las mutaciones, y debido a la naturaleza multivariable del cáncer, el efecto de la genética puede orientar las diferencias individuales de susceptibilidad a la enfermedad y respuesta a la terapia con medicamentos (29).

Se ha reconocido una relación entre el CG y los diversos polimorfismos de genes de citocinas, que son los agentes del sistema inmunológico. Resultados de un metaanálisis identificaron una correlación entre polimorfismos de genes de citocinas y el riesgo de lesiones precancerosas, sugiriendo que algunos de ellos, como el polimorfismo del gen IL1RNVTNTR, fueron asociados al riesgo de estas lesiones (53).

El CG puede desarrollarse como parte de síndromes de cáncer familiar, incluido el síndrome de cáncer gástrico difuso hereditario, el síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Li-Fraumeni.

3.6.2 Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC): El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC), también conocido como Síndrome de Lynch, es un trastorno genético heterogéneo, con patrón de herencia autosómico que aumenta el riesgo de cáncer colorrectal. Las personas con este síndrome también tienen un riesgo aumentado

de CG (así como de otros cánceres). Es causado por una mutación en algunos de los genes de reparación aleatoria del genoma, incluyendo MLH3, MSH6, TGFBR2, PMS1, y PMS2, pero más frecuentemente, la mutación se localiza en MLH1 y MSH2 (54).

3.6.3 Poliposis adenomatosa familiar (FAP): Es un síndrome de cáncer colorrectal autosómico dominante, causado por una mutación en el gen APC2. Los pacientes con FAP tienen un riesgo significativamente mayor de padecer cáncer colorrectal del 100% a la edad de 35 a 40 años, y tienen un riesgo alto de desarrollar otras neoplasias, incluido el CG (49).

3.6.4 Síndrome de Li-Fraumeni: Quienes sufren este síndrome tienen un mayor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, incluyendo el desarrollo de CG a una edad relativamente joven. El síndrome de Li-Fraumeni es causado por una mutación en el gen TP53 (49).

3.6.5 Síndrome Peutz-Jeghers (PJS): Es una rara enfermedad hereditaria autosómica dominante, caracterizada por la presencia de pólipos (hamartomatosos) en el estómago y el resto del intestino, así como en otras áreas, incluyendo la nariz, las vías respiratorias y la vejiga, además de manchas de melanina en los labios y la mucosa bucal. Estos pólipos pueden causar problemas como sangrado u obstrucción intestinal. Las personas con esta condición tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, colon, páncreas, estómago y otros órganos. Este síndrome es causado por la mutación de la línea germinal del gen LKB1 (49).

3.7 Condiciones Premalignas:

Entre los factores de riesgo para el CG también se incluye la presencia de condiciones precursoras como la gastritis atrófica; metaplasia intestinal y displasia; la gastritis autoinmune, condición que antecede la anemia perniciosa; la enfermedad de Menetrier; antecedentes de gastrectomía y pólipos gástricos múltiples mayores de 2 cm con cierto grado de displasia (29).

3.8 Factores infecciosos

3.8.1. *H. pylori*: Es el principal factor etiológico involucrado en la génesis del CG. Está fuertemente asociado con el CG distal del estómago, aunque no muestra ninguna relación con el CG de la región proximal o cardial (2).

Existen pruebas consistentes de que la infección por *H. pylori* en el estómago está fuertemente asociada con la iniciación y promoción de la secuencia gastritis atrófica, metaplasia intestinal, displasia y CG (5). Se han descrito múltiples mecanismos para la carcinogénesis asociada con la inflamación causada por *H. pylori*, como la producción de especies reactivas de oxígeno que conducen a mutaciones y daño oxidativo del ADN (5).

La infección por *H. pylori* está extendida en todo el mundo; de acuerdo con estimaciones de prevalencia regional, en 2015 aproximadamente 4,400 millones de personas presentaban infección por *H. pylori* a nivel mundial (55). Sin embargo, países desarrollados presentan tasas de infección que oscilan entre 20 y 40%, mientras que muchos países en desarrollo, tienen prevalencias entre 70 y 90%; esta diferencia entre los países se relaciona con la incidencia de la infección en la infancia y adolescencia, lo cual tiene que ver con aspectos de saneamiento ambiental, hacinamiento y nivel socioeconómico; la transmisión de *H. pylori* ocurre principalmente de persona a persona, a través de la vía fecal-oral, oro-oral y gastro-oral, aunque parecen existir diferencias significativas de acuerdo al nivel socio-económico (55).

El *H. pylori* afecta al 50% de la población mundial y por lo menos al 80% de la población Colombiana (55) (56). Solo cerca de 5-10% de quienes son portadores desarrollan la infección, que progresa desde la inflamación hasta el cáncer, probablemente debido a diferencias en la genética bacteriana, genética del huésped, edad de adquisición de la infección y factores ambientales (55).

3.8.2 Virus Epstein-Barr: La presencia del virus de Epstein-Barr (VEB) se ha encontrado entre el 5% y el 16% de los casos de cáncer gástrico, lo que implica que posiblemente pueda desempeñar un papel causal (5). El VEB se ha encontrado con mayor frecuencia en hombres, así como en tumores del cardias o del cuerpo gástrico. Un metaanálisis que incluyó 70 estudios, encontró una prevalencia de positividad para el VEB del 9% (IC del 95%: 7,5; 10,0) en los casos de cáncer gástrico. Esta prevalencia fue similar para los casos en Asia, Europa y América (57).

4. PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER GÁSTRICO

La detección temprana del cáncer es una estrategia fundamental para la reducción de la mortalidad por cáncer. La detección temprana sin tamización se realiza mediante una respuesta oportuna y adecuada de los servicios de salud frente a la presencia de síntomas. La tamización hace referencia al uso de pruebas en individuos asintomáticos sin signos o síntomas de la enfermedad, buscando identificar a las personas con mayor probabilidad de presentar dicha condición (58).

En los países como Japón, en los que el cáncer gástrico es muy común, la realización de pruebas masivas de detección temprana en la población ha ayudado a la detección de muchos casos en etapas tempranas y curables. Es posible que las pruebas masivas de detección temprana hayan tenido un impacto frente la mortalidad a causa de este tipo cáncer (24).

En países con muy baja incidencia para CG, las pruebas de detección rutinarias no son útiles porque esta enfermedad no es muy común. Sin embargo, las personas con ciertos factores de riesgo para CG (migrantes procedentes de áreas de alto riesgo y familiares con CG) podrían beneficiarse de las pruebas de detección temprana (59).

4.1. Medidas de prevención

Ninguna medida es lo suficientemente efectiva para asegurar que la enfermedad no aparezca, pero sí existe evidencia científica razonable y sólida para determinar que algunas medidas se asocian con la disminución del riesgo de aparición del CG.

El riesgo de CG se puede reducir con la adopción de medidas tanto públicas como privadas. De manera que, por un lado, se recomienda mantenimiento de estilos de vida saludables, incluyendo hábitos como dieta balanceada rica en frutas y vegetales frescos, actividad física frecuente, peso corporal adecuado, evitar el consumo de tabaco y bebidas alcohólicas, además de chequeos periódicos; pero por otro lado, desde los gobiernos locales/nacionales, es importante formular políticas públicas relevantes para tamización de poblaciones con alto riesgo de CG, porque solo la detección y el tratamiento pueden reducir la mortalidad por CG (49).

Así pues, la prevención primaria del CG está dirigida a fomentar estilos de vida saludable, y a un diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori* de manera temprana, estrategia que debe realizarse antes de que existan cambios en la mucosa gástrica de atrofia y metaplasia intestinal (15).

4.1.1 Hábitos de vida saludables

El descenso en la incidencia del CG en las últimas décadas se debe de cierta forma a la reducción de muchos de los factores de riesgo conocidos, relacionados con la alimentación. Esto incluye un mayor uso de la refrigeración para guardar alimentos en vez de preservarlos mediante el uso de sal, vinagre o ahumándolos (44), como también al tratamiento de la infección del *H. pylori* y al incremento en la actividad física.

Existe una amplia sospecha de que el cáncer puede ser prevenido por la ingesta alta de frutas y verduras. Sin embargo, los resultados inconsistentes de muchos estudios no han sido capaces de establecer de manera concluyente una asociación inversa entre la ingesta de frutas y vegetales y el riesgo general de cáncer. El estudio The European Prospective Investigation on Cáncer and Nutrition (EPIC), evaluó las relaciones entre la ingesta de frutas, hortalizas, y frutas y hortalizas combinadas, y el riesgo de cáncer durante 1992-2000; este obtuvo información detallada sobre el hábito alimentario y las variables de estilos de vida de la cohorte. Este estudio mostró además una asociación inversa muy pequeña entre la ingesta total de frutas y hortalizas y el riesgo de cáncer (60).

Un estudio de cohorte, que incluyó a 500.000 participantes de 10 países europeos, y que resumió los hallazgos sobre las asociaciones entre consumo de frutas, hortalizas y fibras, y el riesgo de desarrollar cáncer en 14 sitios diferentes, mostró que el riesgo de cáncer del tracto gastrointestinal superior estaba inversamente asociado con la ingesta de frutas, pero no se asoció con la ingesta de vegetales (61).

La Sociedad Americana Contra el Cáncer recomienda el consumo de alimentos saludables, enfatizando en aquéllos de fuente vegetal. Esto incluye consumir al menos una cantidad de frutas y verduras equivalente a 2½ tazas todos los días. Se recomienda el consumo de panes, pastas y cereales de granos enteros (productos integrales) en lugar de granos refinados, así como pescado, aves o habas en lugar de carnes rojas y procesadas (62). Investigaciones sobre el uso de suplementos dietéticos para reducir el riesgo de cáncer gástrico han sugerido que las combinaciones de suplementos antioxidantes (vitaminas A, C, y E y el mineral selenio) pueden reducir el riesgo de CG en las personas con nutrición deficiente (46). No obstante, la mayoría de las investigaciones que estudian a las personas que tienen una buena nutrición no han encontrado ningún beneficio en agregar pastillas de vitaminas a la alimentación (29) (62). Se requiere realizar más investigación en esta área.

Recuerde

No se recomienda el uso rutinario de suplementos alimentarios para prevenir el cáncer gástrico.

La obesidad, el sobrepeso, el consumo de alcohol y tabaco también contribuyen al riesgo del CG, así como de otros tipos de cáncer. Con relación a todos estos factores modificables, se recomienda adoptar comportamientos de estilos de vida saludable como no fumar, limitar el consumo de alcohol, tener una dieta saludable y mantener un peso normal, con el fin de lograr una gran disminución del riesgo de CG.

4.1.2 Tratamiento y erradicación por *Helicobacter Pylori*

El tratamiento y la erradicación de la infección por *H. pylori* se

recomienda en pacientes con gastritis. Una serie de estudios demuestran el beneficio del tratamiento contra *H. Pylori* en la reducción de la progresión de las lesiones precancerosas y el riesgo de cáncer gástrico (63) (64).

Resultados de algunos metaanálisis indican que la erradicación del *H. pylori* disminuye el riesgo del desarrollo de CG en aproximadamente el 40 % en individuos asintomáticos como estrategia de prevención primaria, y en un 54 % como estrategia de prevención terciaria (previniendo la aparición de un segundo CG después de la resección endoscópica de un CG temprano) (11) (13).

La incidencia de CG se incrementa con la edad, y el éxito de la intervención dirigida a la erradicación del *H. pylori* en la incidencia del CG depende de la población estudiada. La estrategia debe realizarse dependiendo de la prevalencia del *H. pylori* y del CG (10). En 2014 se llevó a cabo el consenso de Kioto Japón, para evaluar el manejo de la gastritis crónica asociada con *H. pylori*. Este consenso arrojó recomendaciones de forma unánime en cuanto a la implementación de la terapia de tratamiento erradicador del *H. pylori* antes de que los cambios precancerosos se desarrollen, basados en la reducción del riesgo de progresión a atrofia gástrica, metaplasia intestinal y disminución del riesgo futuro de aparición de CG (65)..

La erradicación de *H. pylori* como una medida preventiva para el CG ha sido objeto de controversia, debido al riesgo de aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos recientes; además, dado que *H. pylori* ha acompañado a los seres humanos desde la antigüedad, existen fuertes argumentos que consideran esta bacteria como parte de la flora bacteriana gástrica y su eliminación como la causa del aumento de la prevalencia de enfermedades como el reflujo gastroesofágico, esófago de Barrett y adenocarcinoma del esófago (5).

Un estudio que evaluó familiares en primer grado de pacientes con CG, que además cursaban con infección por *H. pylori*, quienes fueron sometidos a terapia de erradicación con lansoprazol [30 mg], amoxicilina [1000 mg] y claritromicina [500 mg], concluyó que entre los sujetos con infección por *H. pylori* que tenían antecedentes familiares

en primer grado para CG, el tratamiento de erradicación de *H. pylori* redujo el riesgo de este tipo de cáncer (66). En ese mismo sentido, un ensayo aleatorizado controlado con placebo, que incluyó 470 pacientes que habían sido sometidos a resección endoscópica de CG temprano o de alto grado, que recibieron terapia de erradicación para de *H. pylori* con antibióticos, evidenció que los pacientes con CG temprano que recibieron tratamiento contra *H. pylori* tuvieron tasas más bajas de CG metacrónico y mejoría, desde el inicio en el grado de atrofia del cuerpo gástrico, que los pacientes que recibieron placebo (67).

Un ensayo colombiano de quimioprevención, que realizó un seguimiento de 20 años de una cohorte de pacientes con lesiones precancerosas gástricas, mostró cómo la terapia anti-*H. pylori* redujo la progresión de acuerdo con el índice de Correa (OR 0,59; IC del 95%, 0,38-0,93). Este estudio reveló cómo, en una población hispana de alto riesgo para CG, la terapia anti-*H. pylori* tuvo un efecto beneficioso a largo plazo en contra de la progresión histológica (68).

Los resultados de un estudio en China sobre los efectos del tratamiento con *H. pylori* y suplementos de vitamina y ajo, sobre la incidencia y mortalidad por CG, mostraron cómo el tratamiento contra *H. pylori* durante dos semanas y suplementos de vitamina o ajo durante siete años, se asoció con un riesgo reducido de muerte por CG durante más de 22 años. El tratamiento contra *H. pylori* y los suplementos vitamínicos también fueron asociados con una reducción en la incidencia para CG (69).

Diversos estudios han encontrado una alta resistencia de *H. pylori* a los antibióticos usualmente utilizados para su erradicación (70); esto podría explicar por qué las tasas de erradicación con las terapias utilizadas están por debajo del 90% (por intención de tratar [ITT]), que es considerado el valor mínimo aceptable para una terapia empírica (71) (72) (73). Con la terapia triple estándar, la eficacia alcanzada es del 62%-74% (71) (74) (75) y con la terapia secuencial la eficacia alcanzada es de 62% (71) (76). El uso reciente de terapias con duración de 2 semanas y varios antibióticos ha logrado disminuir el impacto de la resistencia antimicrobiana con una tasa de erradicación superior al 90% (71).

La resistencia antibiótica es variable tanto entre regiones como en el tiempo, y se requieren estudios poblacionales específicos para conocerla y monitorearla. El estudio de Atehortua et al, muestra datos importantes a este respecto para Colombia, encontrando que el metronidazol se destaca como el antibiótico que causa mayor resistencia para el tratamiento de *H. pylori* (77). La claritromicina es el antibiótico con más estudios de resistencia en Colombia y muestra diferencias importantes. En el caso de Bogotá, los índices de resistencia a este medicamento han sido muy variables entre estudios: 13,6 y 60 %. De igual forma, la resistencia a la amoxicilina se evaluó y presentó cifras del 7% en 2008 y del 3,8% en 2010 (77). Con respecto a los valores de resistencia a la levofloxacina en Colombia, se encontró una cifra del 11,8% de las cepas estudiadas en Bogotá durante 2009, y del 27,3%, en 2014 (77).

En Colombia se recomienda evitar la terapia triple combinada de amoxicilina, claritromicina y metronidazol o levofloxacina como tratamiento de primera línea, dado que existe evidencia que demuestra la resistencia primaria de la bacteria ante este tipo de manejo (77). Por tanto, se debe tener en cuenta la epidemiología local para prescribir un tratamiento adecuado y evitar la falla terapéutica.

La efectividad de las opciones terapéuticas de erradicación del *H. pylori* ha disminuido, debido al incremento en la resistencia antimicrobiana, por lo que actualmente se sugieren terapias guiadas por patrones de resistencia. Esta estrategia es limitada en Colombia, dada la escasez de estudios de resistencia locales (78).

Pese a estas consideraciones, la prevención de la adquisición de la infección o el tratamiento erradicador del *H. pylori* antes del desarrollo de la gastritis atrófica son los mejores medios para reducir o eliminar el CG (65). Sin embargo, la implementación de esta estrategia a nivel de la población requiere un enfoque sistemático, integrado dentro de las prioridades del cuidado de salud a nivel nacional, de forma que permita que los recursos limitados sean efectivamente asignados y utilizados. Dentro de la población, hay subgrupos que varían en riesgo, de tal forma que es imposible que el abordaje sea el mismo para todos (10).

No resultaría costo-efectivo tratar a todos los pacientes con infección documentada por histología o prueba rápida de ureasa, lo que hace necesaria la definición de un grupo de alto riesgo dentro de la población (15).

Grupo de alto riesgo

Individuos procedentes de áreas de alto riesgo, especialmente en poblaciones con incidencia mayor de 20/100,000 habitantes, con antecedentes familiares en primer grado con CG, con antecedentes de tabaquismo pesado, ingesta de sal y alcohol.

4.2. Detección Temprana

Dado que el CG se desarrolla a través de un largo período de lesiones precancerosas que pueden tardar años o décadas, la identificación de estas lesiones y la vigilancia endoscópica de los pacientes con alto riesgo de cáncer gástrico pueden ayudar a detectar lesiones malignas en etapas tempranas, cuando aún son operables y tienen alta probabilidad de curación.

La prevención secundaria está dirigida al diagnóstico y seguimiento de las lesiones preneoplásicas como la atrofia y la metaplasia intestinal, fundamentadas en una escala de gravedad de acuerdo con la estadificación histológica conocida como el sistema Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) y Operative Link on Gastritis/Intestinal-Metaplasia Assessment (OLGIM) (79).

Estos sistemas se refieren a una graduación de la atrofia y/o de la metaplasia intestinal para conocer la severidad de las mismas. El puntaje es establecido y reportado por el patólogo en las biopsias

gástricas. Para que sea posible evaluar y reportar el puntaje OLGA u OLGIM es necesario que el médico que realiza la endoscopia tome biopsias del cuerpo y del antro gástrico por separado y las envíe adecuadamente rotuladas. En individuos con factores de riesgo y más aun, en quienes ya se conoce la presencia de atrofia y/o metaplasia gástrica, se recomienda realizar endoscopia y biopsias en un centro especializado, con el protocolo tanto endoscópico como histopatológico adecuados para establecer el riesgo y la periodicidad del seguimiento endoscópico (79).

Existen diferentes pruebas e intervenciones que pueden beneficiar la detección temprana:

4.2.1. Endoscopia Gastrointestinal

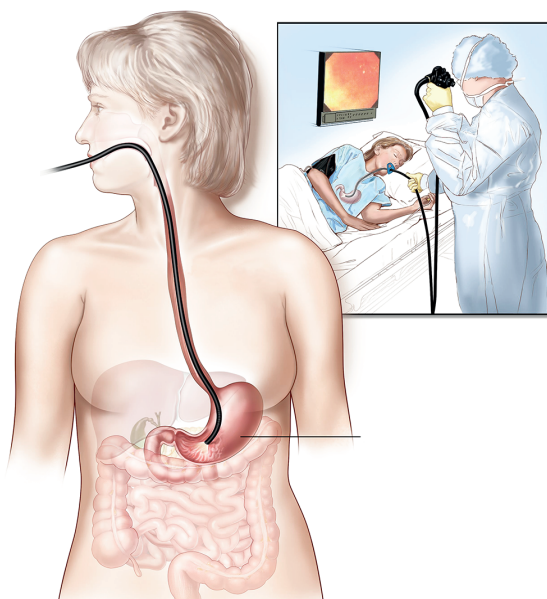
Es el principal estudio utilizado para detectar CG. La utilidad de la endoscopia como estrategia inicial en pacientes con dispepsia no investigada (DNE) en Asia fue evaluada por un metaanálisis, cuya revisión incluyó 18 estudios observacionales con 142,802 pacientes adultos con DNE; este estudio mostró que la precisión diagnóstica para malignidad fue mejor para los pacientes mayores de 35 años en relación a los mayores de 45 años (DOR = 9,41 vs DOR = 3,5, $p > 0,05$).

El estudio también informó que los síntomas y signos de alarma tienen un poder muy limitado de predicción para la enfermedad orgánica y evidenció para la endoscopia una sensibilidad de 51,9%, IC 95% (50,4 – 53,4) y especificidad de 85,1%, IC 95% (84,9 – 85,3) (80).

Sin importar que la calidad de la evidencia fuera baja, se emitió una recomendación fuerte a favor, ya que las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables.

Con base en lo anterior, la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano, publicada por la Revista Colombiana de Gastroenterología recomienda (3) (81):

Realizar endoscopia en pacientes con dispepsia no investigada a cualquier edad en presencia de signos y síntomas de alarma y en paciente dispépsicos mayores de 35 años



Se recomienda el uso de la endoscopia de luz blanca para el diagnóstico de lesiones precursoras de cáncer gástrico. La endoscopia debe realizarse con preparación previa (N-acetilcisteína más dimeticona) y con el protocolo de endoscopia sistemática descrito por el Dr. Yao

Se recomienda que los pacientes sometidos a endoscopia gastrointestinal superior debido a los síntomas digestivos tengan un muestreo de al menos cinco biopsias, incluyendo dos de la mucosa antro pilórica gástrica (mayor y menor curvatura), una de la incisura angularis, y dos del cuerpo gástrico (menor y curvatura mayor). Si se diagnostica una infección por *H. pylori*, se debe recibir un tratamiento que conduzca a la erradicación de la bacteria (5). La lesión gástrica premaligna identificada más frecuentemente es la metaplasia

intestinal, pero la gran mayoría de los pacientes con metaplasia intestinal nunca desarrollan cáncer gástrico (5).

El patólogo entonces, informará la presencia de gastritis atrófica, metaplasia o displasia y en este último caso, displasia de bajo o alto grado. La gastritis crónica atrófica, la metaplasia y la displasia de bajo grado son condiciones premalignas gástricas que requieren vigilancia. La periodicidad de la vigilancia puede establecerse combinando esta información con el puntaje OLGA u OLGIM y los factores de riesgo específicos de cada paciente. La displasia de alto grado es ya una condición maligna (carcinoma *in situ*).

El sistema de clasificación patológica de Viena modificado, unifica diversos sistemas y pugna por avanzar en un lenguaje común entre oriente y occidente. Comprende 5 categorías para la neoplasia intraepitelial gástrica (82):

- C1.** Negativo para neoplasia/displasia intraepitelial.
- C2.** Indefinido para neoplasia/displasia intraepitelial.
- C3.** Neoplasia intraepitelial de bajo grado/displasia.
- C4.** Neoplasia intraepitelial de alto grado/displasia.
- C5.** Neoplasia invasiva intramucosa/carcinoma intramucoso.

En términos generales, la categoría C2 implica repetir la biopsia y la C5 debe ser revisada y corroborada por un patólogo oncólogo.

El uso de la cromoendoscopia (CE) vital o digital, y los modelos más recientes de equipos endoscópicos, aumentan las posibilidades diagnósticas con una mejor calidad de imagen y resolución. La CE se refiere al procedimiento endoscópico que emplea la tinción de un tejido para que sus componentes se tornen evidentes y se distingan por el color que asumen. Este procedimiento es útil en la detección y delimitación de la metaplasia gástrica, la displasia y cáncer gástrico en estadios incipientes. Informes recientes establecen el uso del índigo carmín junto con ácido acético para delimitar el margen de una neoplasia temprana (83).

De acuerdo con 3 estudios identificados por la GPC de la Sociedad Europea de Gastroenterología, en relación al uso de la cromoendoscopia y su papel en la identificación de lesiones con metaplasia intestinal y displasia, se encontró que su uso puede ser reproducible y preciso, aunque prolonga el tiempo del procedimiento endoscópico, la carga laboral y puede tener eventos adversos en relación con la tolerancia y sedación de los pacientes, por lo que recomiendan realizarlo en centros con altos niveles de complejidad (84).

Un estudio realizado en Colombia con el propósito de evaluar la utilidad de la cromoendoscopia sistemática en la prevalencia de cáncer gástrico temprano y lesión gástrica premaligna, mostró resultados en relación con las lesiones gástricas premalignas (LGP), observándose atrofia no metaplasia y metaplasia en el 14,5% (94/650) y el 15,5% (101/650) respectivamente; la prevalencia total de LGP fue de 30% (195/650), diagnosticadas por histología. Utilizando cromoendoscopia sistemática, este estudio demostró que uno de 325 voluntarios sanos tiene cáncer gástrico temprano, y 1 de cada 33 tiene lesión gástrica premaligna, explicando así la alta prevalencia de cáncer gástrico avanzado en la región (85).

Tabla 1. Recomendaciones y puntos de buena práctica		
No.	Fuerza	Resumen
1.	Fuerte en contra	No se recomienda el seguimiento endoscópico en los pacientes con gastritis crónica con puntajes OLGA u OLGIM 0/I/II <i>Recomendación basada en opinión de expertos</i>
2.	Fuerte a favor	Se recomienda la vigilancia con cromoendoscopia digital o endoscopia de alta calidad cada 2 años en pacientes con gastritis atrófica o metaplasia intestinal extensa que comprometan antro y cuerpo (OLGA/OLGIM III/IV). <i>Recomendación basada en opinión de expertos</i>

Tabla 1. Recomendaciones y puntos de buena práctica

No.	Fuerza	Resumen
3.	Fuerte a favor	Se recomienda que el reporte de patología de las biopsias gástricas use el sistema de clasificación OLGA/OLGIM.
		<i>Calidad de la evidencia muy baja</i>
4.	Fuerte a favor	Se recomienda reevaluar a los pacientes con displasia de bajo grado sin lesión focal definida mediante cromosendoscopia o endoscopia de alta calidad.
		En caso de no detectar lesiones en los pacientes con displasia de bajo grado en la reevaluación, se recomienda realizar endoscopia a los 12 meses.
		En caso de no detectar displasia de alto grado sin lesión visible, se recomienda realizar seguimiento endoscópico a los 6 meses.
5.	Punto de buena práctica	<i>Recomendación basada en opinión de expertos</i>
		En todos los casos de displasia, se debe realizar una evaluación de la biopsia por un segundo patólogo.

Fuente: Elaboración propia a partir de la Guía de práctica clínica para la prevención primaria y secundaria y diagnóstico temprano de cáncer gástrico - Rev Colomb Cancerol. 2022;26(1):39-96.

4.2.2 Niveles de pepsinógeno

Los niveles de pepsinógeno sérico (PG) han mostrado un gran potencial para establecer el grado de atrofia gástrica en algunas poblaciones. El pepsinógeno I se secreta en la mucosa oxíntica, y PGII se secreta en ambas mucosas oxíntica y antro pilórica. En presencia de atrofia de la mucosa oxíntica puede haber una disminución tanto en PGI y PGII, pero por lo general PGI muestra una disminución más marcada. En Japón, la atrofia gástrica grave se diagnostica cuando los niveles de PGI en suero son de $<70 \text{ g / L}$ y una relación $\text{PGI / PGII} < 3$; estos niveles han demostrado ser útiles para la identificación de sujetos con alto riesgo (5). Los estudios fuera de Japón han mostrado

resultados inconsistentes y los niveles de PG en suero no se utilizan ampliamente para la identificación de los sujetos en riesgo (17).

En Colombia, un estudio realizado por el Instituto Nacional de Cancerología en el 2010, cuyo objetivo fue determinar los niveles de PG y su capacidad diagnóstica para la atrofia gástrica en diferentes poblaciones colombianas (mayores de 29 años, 544 muestras) mostró que los niveles de PG difieren según la zona de riesgo de donde procede el sujeto, edad, sexo, serología de *H. pylori*, localización gástrica de la atrofia, severidad de la atrofia y algunos estilos de vida como fumar. El $\text{PGI} \leq 86,68$ y $\text{PGI/PGII} \leq 3,19$ con un área bajo la curva de 0,76, identificó pacientes con atrofia severa multifocal, serología positiva para *H. pylori* procedentes de zonas de alto riesgo (Tunja, Bogotá), con sensibilidad de 77,5% y especificidad de 71,74%; por consiguiente, el beneficio de esta prueba estaría en la detección de lesiones avanzadas y no en lesiones tempranas. La calidad de la evidencia fue baja, generándose una recomendación débil en contra, que supone que las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Por lo cual no se sugiere el uso de la prueba como método de tamización (86).



Se sugiere el NO uso de los niveles de pepsinógeno como método de detección de lesiones gástricas malignas y premalignas en nuestro país dado su bajo poder discriminatorio.

5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI*

Dada la importancia de la infección por *H. Pylori* como agente etiológico en el desarrollo del CG y teniendo en cuenta que la infección por esta bacteria es la responsable de aproximadamente el 89% de todos los casos de CG (55), se incluyó en este manual un capítulo para abordar aspectos relacionados con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de esta condición como parte de las estrategias de prevención para el cáncer gástrico.

La *H. Pylori* es una bacteria espiral Gram-negativa con una amplia variedad de mecanismos que permiten la colonización de la mucosa gástrica y la evasión o modificación de la respuesta inmune del huésped (26). La infección se adquiere generalmente en la niñez y puede persistir durante décadas a menos que el tratamiento y la erradicación de la bacteria se logren. No se conoce con exactitud el mecanismo de transmisión, pero se cree que se adquiere por vía oral de persona a persona. La infección de la mucosa gástrica por *H. pylori* induce una reacción inflamatoria aguda y crónica cuya intensidad depende de factores asociados con el huésped y la bacteria. Se piensa que esta reacción inflamatoria prolongada, o gastritis crónica activa, es uno de los principales factores que contribuyen a la transformación maligna del epitelio (26).

Existe una gran variedad genética entre las cepas de *H. pylori*, con potencial patogénico y carcinogénico variable, y un individuo puede ser infectado simultáneamente con múltiples cepas. El *H. pylori* cuenta con un número de adhesinas que le permiten adherirse al epitelio gástrico. Esta adhesión es esencial para asegurar la persistencia prolongada de la bacteria en el estómago y para la inyección de CagA y otras proteínas en las células epiteliales. CagA es una proteína oncogénica, producto del gen bacteriano CagA. Este gen no está presente en todas las cepas de *H. pylori* y se considera un marcador de virulencia (87). La infección con cepas cag-positivas se asocia con un mayor riesgo de gastritis severa, lesiones gástricas premalignas y CG que la infección por cepas cag-negativas (88).

Otro gen asociado con la virulencia de *H. pylori* es *vacA*, que codifica una toxina bacteriana (VacA) la cual induce vacuolas citoplasmáticas, poros en las membranas mitocondriales y apoptosis de células epiteliales. Aunque todas las cepas de *H. pylori* poseen el gen *vacA* la actividad funcional de (VacA) y el riesgo de enfermedad gástrica están determinados por las variaciones genéticas (5).

La asociación entre la prevalencia de la infección por *H. pylori* y el riesgo de cáncer gástrico es tema de controversia en varias partes del mundo. Por ejemplo en algunos países africanos, la prevalencia de la infección por *H. pylori* es muy alta, pero el riesgo de cáncer gástrico

es muy bajo, fenómeno llamado enigma africano (89). Similarmente a lo encontrado en los pacientes de la costa Pacífica de nuestro país (enigma colombiano).

En regiones de baja incidencia se sugiere no implementar estrategias poblacionales para la detección y erradicación de la infección por *H. pylori*. Solo en individuos con antecedentes familiares de CG, o procedentes de zonas de alto riesgo se recomienda la investigación y el tratamiento de la infección del *H. pylori* (90).

5.1. Diagnóstico

Se cuenta con algunos métodos no invasivos para el diagnóstico de *H. pylori*, como la prueba de aliento con urea; esta prueba se utiliza tanto para el diagnóstico como para verificar la erradicación post tratamiento. Por otra parte, este método presenta una alta frecuencia de falsos negativos en pacientes que consumieron antibióticos o inhibidores de la bomba de protones (IBP) previamente o durante la prueba. Otro método no invasivo con que se cuenta es la detección de antígenos en heces fecales, mediante una técnica inmunoenzimática; esta prueba se ve afectada por varios factores como su alto costo, y su baja sensibilidad cuando hay problemas de diarrea u obstrucciones intestinales. Se recomienda el uso del test respiratorio con urea marcada y la prueba de antígeno fecal con la recomendación de suspender los medicamentos antisecretores y antibióticos al menos 2 semanas antes del examen (71).

5.2. Tratamiento

Para el esquema de tratamiento de primera línea en la erradicación de *H. pylori*, se recomienda la terapia secuencial o la terapia triple estándar durante 14 días (91). Se sugiere cualquier inhibidor de la bomba de protones como parte de la terapia de erradicación (92).

En cada región se debe tener en cuenta la resistencia a los antibióticos y utilizar la terapia local con mayor eficacia demostrada. Con claritromicina, la resistencia debe ser inferior a 15% para utilizar las

terapias empíricas. Si no hay resistencia a claritromicina o esta es baja (5% o menos), la terapia de 10 días puede ser eficaz. Con metronidazol, si la resistencia es superior a 40%, no se debe utilizar en las terapias de primera línea, excepto con terapias cuádruples con bismuto (63).

Para el tratamiento de segunda línea se recomienda utilizar por lo menos 2 antibióticos distintos a los utilizados en la primera línea. Se sugiere terapia triple con moxifloxacina, levofloxacina o cuádruple con bismuto si estos no fueron utilizados en la primera línea de tratamiento. Las triples terapias con quinolonas no mostraron eficacia mayor al 80%, por lo tanto se recomienda la adición de sales de bismuto a estas terapias (63).

Posteriormente al tratamiento, se recomienda evaluar la efectividad utilizando el test de aliento con urea marcada o los antígenos fecales, y según el resultado tomar medidas adicionales. Si bien un resultado positivo puede indicar recrudescencia de la infección, y por tanto indicar resistencia antimicrobiana, también existe la posibilidad de que se trate de una reinfección (78). Los resultados de un metaanálisis reportaron una tasa global anual de reinfección cercana al 5%, que incluso puede incrementarse de manera inversamente proporcional según el Índice de Desarrollo Humano, hasta alcanzar cifras cercanas al 11% (93). Debido a esto, es importante considerar la ocurrencia de reinfección en los países de medianos y bajos ingresos, como Colombia.

La infección por *H. pylori* causa daño crónico, potencialmente irreversible en la mucosa gástrica. Antes de considerar el inicio de tratamiento el paciente debe ser informado sobre las complicaciones asociadas a la infección por *H. pylori*, así como también sobre los efectos adversos del tratamiento, con el fin de apoyarlo en la toma de decisiones.

6. EL PAPEL DEL MÉDICO GENERAL EN LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CÁNCER GÁSTRICO

Los médicos de atención primaria juegan un papel importante en la detección de los cánceres en sus primeras etapas y en la síntesis de la información sobre la presentación en el paciente, los signos vitales, el examen físico y los resultados de laboratorio y radiográficos. Sin embargo, los cánceres pueden pasar inadvertidos y los que son altamente curables, pueden tener presentaciones inusuales.

En el caso del cáncer gástrico el diagnóstico en los pacientes con enfermedad temprana es muy difícil; como ya se había mencionado, el CG es un tumor que no tiene síntomas típicos o característicos que permitan una identificación temprana. El papel del médico general debe enfocarse en la identificación y control de los diferentes factores de riesgo susceptibles de intervención, mediante acciones de protección específica que incluyan la educación. La detección temprana debe estar dirigida en torno a la canalización de individuos (búsqueda activa) hacia la endoscopia digestiva, de acuerdo con las recomendaciones mencionadas en el capítulo de prevención y detección temprana del cáncer gástrico (ver figura 2).

Recuerde

La falta de síntomas específicos puede llevar a un retraso en el diagnóstico debido a que aproximadamente el 80% de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas.

6.1. Identificación y control de factores de riesgo

En su consulta, el médico general en su consulta deber registrar información de importancia en la historia clínica que permita direccionar la continuidad del paciente, esta debe recoger datos sobre la ocupación del paciente, su procedencia, los hábitos alimentarios, los antecedentes de enfermedades digestivas y la historia personal y familiar de cáncer.

Ciertos factores de riesgo para CG son comunes a otras formas de cáncer y a otros tipos de patologías, por lo que pese a la falta de evidencia directa sobre el efecto que pudiera tener sobre la incidencia de CG, se recomienda limitar la exposición a ellos, fomentando una dieta saludable, el aumento en el consumo de frutas y verduras, disminución del consumo de grasas y sal o los alimentos preservados en ella, practicar actividad física y no fumar.

En caso de que el paciente presente síntomas que orienten hacia el diagnóstico de cáncer gástrico, el médico deberá hacer la impresión diagnóstica del mismo y elaborar la orden de exámenes diagnósticos respectivos.

Se debe tener en cuenta que los pacientes en estadios iniciales refieren síntomas inespecíficos (dolor epigástrico leve recurrente, pirosis, con o sin distensión abdominal, náuseas o vómitos), y no presentan síntomas de alarma (anemia, disfagia, pérdida de peso), siendo indistinguibles de sujetos con afecciones benignas. Por su parte, la mayoría de los pacientes con CG avanzado presentan síntomas de alarma como dolor abdominal recurrente, anemia, pérdida de peso, vómitos, anorexia, y de acuerdo a la situación del tumor, disfagia o síndrome pilórico

6.2. Canalización de individuos hacia la endoscopia digestiva (búsqueda activa)

Luego de indagar por factores de riesgo, aparición de síntomas y exploración física, el médico debe decidir hacia donde conduce al paciente. Descartada la posibilidad de que el paciente pueda tener un CG, el paso a seguir es el de analizar si es o no candidato para la realización de pruebas de detección temprana.

Recuerde

La endoscopia digestiva de todo paciente con dispepsia constituye la principal estrategia para incrementar la frecuencia en el diagnóstico de cáncer gástrico en estado temprano.

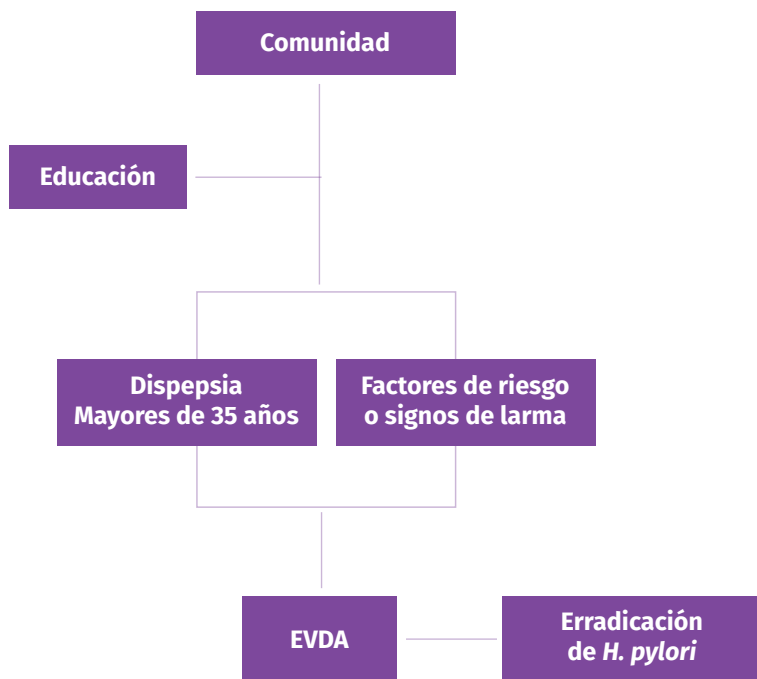
Entre los criterios que se deben tener en cuenta para la canalización de individuos hacia la endoscopia digestiva están:

- ✓ Individuos sintomáticos o individuos diagnosticados con condiciones o lesiones premalignas
- ✓ Individuos menores de 40 años con dispepsia
- ✓ Individuos mayores de 40 años, si poseen antecedentes de:
 - Gastrectomía hace más de 15 años
 - Familiar directo con historia de cáncer digestivo
- ✓ Individuos con antecedentes familiares de CG, se recomienda endoscopia con protocolo Sydney cada 3 años, iniciando antes de los 40 años o 5 años antes de la edad del familiar afectado más joven (lo que pase primero)
- ✓ En zonas de bajo riesgo no se recomienda el tamizaje poblacional con endoscopia

La endoscopia debe ser realizada por un equipo especializado y debidamente entrenado. En todo paciente sometido a endoscopia se recomienda la búsqueda de *H. pylori* y su posterior erradicación. La erradicación de *H. pylori* proporciona no sólo un mecanismo potencial para impedir la progresión de lesiones preneoplásicas y eventualmente prevenir el cáncer, aunque este efecto no ha sido demostrado, sino que además ofrece alivio o curación de otras afecciones gástricas (63).

Son necesarios estudios de base poblacional en el país y la región para conocer mejor la prevalencia de lesiones premalignas, la tasa y velocidad de progresión a CG y en general, la capacidad de respuesta de nuestro sistema de salud a esta devastadora enfermedad.

**Figura 2. Recomendaciones para el manejo del médico general
en la Prevención y Detección Temprana del Cáncer Gástrico**



7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I BF. No Title [Internet]. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2020 [cited 2020 Dec 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal et al. GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Gómez M, Riveros J, Ruiz O, Concha A, Ángel D, Torres M et al. Guía de práctica clínica para la prevención diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano 2015. *Rev Col Gastroenterol*. 2015;30(1):34–42.
4. González CA, Agudo A. Carcinogenesis, prevention and early detection of gastric cancer: Where we are and where we should go. *Int J Cancer*. 2012;130(4):745–53. <https://doi.org/10.1002/ijc.26430>.
5. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2013;42(2):211–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.002>
6. Campos A. Generalidades sobre cáncer gástrico. *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica*. 2012;(604):461–5.
7. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93–9. <https://doi.org/10.3322/caac.21388>.
8. Isobe Y, Nashimoto A, Akazawa K, Oda I, Hayashi K, Miyashiro I, et al. Gastric cancer treatment in Japan: 2008 annual report of the JGCA nationwide registry. *Gastric Cancer*. 2011;14(4):301–16. <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0085-6>.
9. Courtney M. Townsend Jr RDB. Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice Title [Internet]. 19th ed. 2012. Available from: <http://www.mdconsult.com/books>
10. Lee YC, Chiang TH, Liou JM, Chen HH, Wu MS, Graham DY. Mass eradication of helicobacter pylori to prevent gastric cancer: Theoretical and practical considerations. *Gut Liver*. 2016;10(1):12–26. <https://doi.org/10.5009/gnl15091>.

11. 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.2016.12.001>
12. Yoon H, Kim N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. *Gut Liver*. 2015;9(1):5–17. <https://doi.org/10.5009/gnl14118>.
13. Rugge M. Gastric Cancer Risk in Patients with *Helicobacter pylori* Infection and Following Its Eradication. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2015;44(3):609–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2015.05.009>
14. Grisales P. No hay enemigo pequeño: avances contra *helicobacter pylori* [Internet]. *Pesquisa Javeriana*. 2017 [cited 2021 Sep 1]. p. 14–6. Available from: <https://www.javeriana.edu.co/pesquisa/no-hay-enemigo-pequeno-avances-contra-helicobacter-pylori/>
15. Oliveros, R., Pinilla Morales, R. E., Facundo Navia, H., & Sánchez Pedraza R. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2019;34(2), 177. Available from: <https://doi.org/10.22516/25007440.394>
16. Oliveros R, Navarrera LF. Diagnóstico, estadificación y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia desde 2004 a 2008 (REGATE - Colombia). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2012;27(4):269–74.
17. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS). *Endoscopy* [Internet]. 2012;44(1):74–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3367502/pdf/nihms-381287.pdf>
18. Lage J, Uedo N, Dinis-Ribeiro M, Yao K. Surveillance of patients with gastric precancerous conditions. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2016;30(6):913–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2016.09.004>
19. Zullo A, Hassan C, Repici A, Annibale B. Intestinal metaplasia surveillance: Searching for the roadmap. *World J Gastroenterol*. 2013;19(10):1523–6. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i10.1523>.
20. Carlos A. González, José M. Sanz-Anquela, Javier P. Gisbert and Pelayo Correa. Utility of subtyping intestinal metaplasia as marker of gastric cancer risk. A review of the evidence. *Int J Cancer*. 2013;133(5). <https://doi.org/10.1002/ijc.28003>.

21. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med.* 2016;31(2):201–9. <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>.
22. Lee JWJ, Zhu F, Srivastava S, Tsao SKK, Khor C, Ho KY, et al. Severity of gastric intestinal metaplasia predicts the risk of gastric cancer: A prospective multicentre cohort study (GCEP). *Gut.* 2021;1–10. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324057>.
23. de Vries E, Uribe C, Pardo C, Lemmens V, Van de Poel E, Forman D. Gastric cancer survival and affiliation to health insurance in a middle-income setting. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2015;39(1):91–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2014.10.012>
24. Shen L, Shan YS, Hu HM, Price TJ, Sirohi B, Yeh KH, et al. Management of gastric cancer in Asia: Resource-stratified guidelines. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013;14(12):e535–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70436-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70436-4)
25. Pardo C, de Vries E, Buitrago L GO. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. Cuarta edición. Bogotá D. C. Instituto Nacional de Cancerología, 2017,v.1. p. 124.
26. Piazuelo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb medica (Cali, Colomb* [Internet]. 2013;44(3):192–201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892619> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4002033>
27. Gómez Zuleta M, Otero Regino W, Ruiz Lobo X. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2009;24(2):134–43.
28. Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en población adulta atendida en el SGSSS de Colombia 2018.
29. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk factors for gastric cancer: A systematic review. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2018;19(3):591–603. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.591>.
30. Yin J, Wu X, Li S, Li C, Guo Z. Impact of environmental factors on gastric cancer: A review of the scientific evidence, human prevention and adaptation. *J Environ Sci (China)* [Internet]. 2020;89:65–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.09.025>
31. Yuan W, Yang N, Li X. Advances in Understanding How Heavy Metal Pollution Triggers Gastric Cancer. *Biomed Res Int.* 2016;2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7825432>.

32. Wang M, Xu Y, Pan S, Zhang J, Zhong A, Song H, et al. Long-term heavy metal pollution and mortality in a Chinese population: An ecologic study. *Biol Trace Elem Res*. 2011;142(3):362–79. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8802-2>.
33. Gunduz, O., Simsek, C. & Hasozbek A. Arsenic Pollution in the Groundwater of Simav Plain, Turkey: Its Impact on Water Quality and Human Health. *Water Air Soil Pollut* 205. 43.
34. Fei X, Lou Z, Christakos G, Ren Z, Liu Q, Lv X. The association between heavy metal soil pollution and stomach cancer: a case study in Hangzhou City, China. *Environ Geochem Health*. 2018;40(6):2481–90. <https://doi.org/10.1007/s10653-018-0113-0>.
35. Chen K, Liao QL, Ma ZW, Jin Y, Hua M, Bi J, et al. Association of soil arsenic and nickel exposure with cancer mortality rates, a town-scale ecological study in Suzhou, China. *Environ Sci Pollut Res*. 2015;22(7):5395–404. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3790-y>.
36. Núñez O, Fernández-Navarro P, Martín-Méndez I, Bel-Lan A, Locutura JF, López-Abente G. Arsenic and chromium topsoil levels and cancer mortality in Spain. *Environ Sci Pollut Res*. 2016;23(17):17664–75. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6806-y>.
37. Lee YY, Derakhshan MH. Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer. *Arch Iran Med*. 2013;16(6):358–65.
38. Kreuzer M, Straif K, Marsh JW, Dufey F, Grosche B, Nosske D, et al. Occupational dust and radiation exposure and mortality from stomach cancer among German uranium miners, 1946–2003. *Occup Environ Med*. 2012;69(3):217–23. <https://doi.org/10.1136/oemed-2011-100051>.
39. Wilkinson GS. Gastric cancer in new mexico counties with significant deposits of uranium. *Arch Environ Health*. 1985;40(6):307–12. <https://doi.org/10.1080/00039896.1985.10545938>.
40. Akan, Z., Baskurt, B., Asliyukse, H., Kam, E., Yilmaz A, Yuksel, M.B. et al. Environmental radioactivity and high incidence rates of stomach and esophagus cancer in the Van Lake region: a causal relationship? *Asian Pac J Cancer*. 2014;(15):375–80. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.1.375>.
41. Sauvaget C, Lagarde F, Nagano J, Soda M, Koyama K, Kodama K. Lifestyle factors, radiation and gastric cancer in atomic-bomb survivors (Japan). *Cancer Causes Control*. 2005;16(7):773–80. <https://doi.org/10.1007/s10552-005-5385-x>.

42. International agency for research on cancer. Agents classified by the IARC Monographs. Volumes 1–129. 2021.
43. Fortunato L, Rushton L. Stomach cancer and occupational exposure to asbestos: A meta-analysis of occupational cohort studies. *Br J Cancer* [Internet]. 2015;112(11):1805–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.599>
44. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. wcrf.org/sites/default/files/Stomach-Cancer-2016-Report.pdf Accessed [Internet]. 2018; Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/stomach-cancer>
45. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* [Internet]. 2012;31(4):489–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.01.003>
46. Magdalena Stepien, Veronique Chajes IR. The role of diet in cancer: the epidemiologic link. *Salud Publica Mex*. 2016;58(261–273). <https://doi.org/10.21149/spm.v58i2.7795>.
47. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* [Internet]. 2011;105(S2):S77–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2011.489>
48. Tran GD, Sun X Di, Abnet CC, Fan JH, Dawsey SM, Dong ZW, et al. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian General Population Trial cohort in China. *Int J Cancer*. 2005;113(3):456–63. <https://doi.org/10.1002/ijc.20616>.
49. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: Descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700–13. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>.
50. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: A pooled analysis from the international BEACON consortium. *Int J Epidemiol*. 2012;41(6):1706–18. <https://doi.org/10.1093/ije/dys176>
51. Anderson WF, Rabkin CS, Turner N, Fraumeni JF, Rosenberg PS, Camargo MC. The changing face of noncardia gastric cancer incidence among US non-Hispanic whites. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(6):608–15. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx262>.

52. Edgren G, Hjalgrim H, Rostgaard K, Norda R, Wikman A, Melbye M, et al. Risk of gastric cancer and peptic ulcers in relation to ABO blood type: A cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(11):1280–5. [https://doi.org/ 10.1093/aje/kwq299](https://doi.org/10.1093/aje/kwq299).
53. Peleteiro B, Lunet N, Carrilho C, Durães C, Machado JC, La Vecchia C, et al. Association between cytokine gene polymorphisms and gastric precancerous lesions: Systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(3):762–76. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0917>.
54. Castro-Mujica MDC, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018;38(3):265–79.
55. James K. Y. Hooi, Wan Ying Lai¹, Wee Khoo Ng, Suen MY, Underwood F, Tanyingoh D et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420–9. [https://doi.org/ 10.1053/j.gastro.2017.04.022](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022).
56. Campuzano-Maya G, Hoyos-Castaño D, Calvo-Betancur VD, Suárez-Ramírez OA, Lizcano-Cardona D, Rojas-Arbeláez CA. Prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* en médicos de Medellín, Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;37(2):99–103.
57. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. *Gastroenterology*. 2009;137(3):824–33. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.05.001>.
58. Anderson BO, Braun S, Lim S, Smith RA, Taplin S, Thomas DB. Early detection of breast cancer in countries with limited resources. *Breast J*. 2003;9(SUPPL. 2). <https://doi.org/10.1046/j.1524-4741.9.s2.4.x>.
59. Lee E, Liu L, Zhang J, Stern MC, Barzi A, Hwang A, et al. Stomach cancer disparity among Korean americans by tumor characteristics: Comparison with non-hispanic whites, Japanese americans, south Koreans, and Japanese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(4):587–96. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0573>.
60. Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-De-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(8):529–37. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq072>.
61. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2014;100(SUPPL. 1):1–4. <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.071357>.

62. American Cancer Society. ¿Se puede prevenir el cáncer de estómago? [Internet]. 20220 [cited 2021 Sep 13]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/causas-riesgos-prevencion/prevencion.html>
63. Otero R. W, Trespalacios R. AA, Otero P. L, Vallejo O. MT, Torres Amaya M, Pardo R, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* en adultos. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015;30:17–33.
64. Andrés M, Santos J. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *HELICOBACTER PYLORI* *HELICOBACTER PYLORI*. 2015;
65. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
66. Choi JJ, Kim CG, Lee JY, Kim Y-I, Kook M-C, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment . *N Engl J Med*. 2020;382(5):427–36. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1909666>.
67. Choi JJ, Kook M-C, Kim Y-I, Cho S-J, Lee JY, Kim CG, et al. *Helicobacter pylori* Therapy for the Prevention of Metachronous Gastric Cancer . *N Engl J Med*. 2018;378(12):1085–95. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708423>.
68. Piazuelo MB, Bravo LE, Mera RM, Camargo MC, Bravo JC, Delgado AG, et al. The Colombian Chemoprevention Trial: 20-Year Follow-Up of a Cohort of Patients With Gastric Precancerous Lesions. *Gastroenterology* [Internet]. 2021;160(4):1106–1117.e3. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.11.017>
69. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, Li ZX, Zhang L, Zhang Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: Follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ*. 2019;366. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5016>.
70. Gisbert JP, Romano M, Gravina AG, Solís-Muñoz P, Bermejo F, Molina-Infante J, et al. *Helicobacter pylori* second-line rescue therapy with levofloxacin- and bismuth-containing quadruple therapy, after failure of standard triple or non-bismuth quadruple treatments. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(8):768–75. <https://doi.org/10.1111/apt.13128>.
71. Sabbagh LC. Guías de práctica clínica basadas en la evidencia.

72. Liou JM, Chen CC, Chen MJ, Chen CC, Chang CY, Fang YJ, et al. Sequential versus triple therapy for the first-line treatment of *Helicobacter pylori*: A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* [Internet]. 2013;381(9862):205–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61579-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61579-7)
73. Yakut M, Çınar K, Seven G, Bahar K, Özden A. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Turkish J Gastroenterol*. 2010;21(3):206–11. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0089>.
74. Malfertheiner P, Selgrad M. *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014;30(6):589–95. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000128>.
75. Federico A, Nardone G, Gravina AG, Iovene MR, Miranda A, Compare D, et al. Efficacy of 5-day levofloxacin-containing concomitant therapy in eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* [Internet]. 2012;143(1):55–61.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.03.043>
76. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(6):604–17. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04770.x>.
77. Atehortua Rendon JD, Pérez Cala TL, Martínez A. Descripción de la resistencia de *Helicobacter pylori* a seis antibióticos de uso frecuente en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2020;35(3):351–61.
78. Estrada; AFL, Correa JEB, Alba TLH. *Helicobacter pylori* : apreciación crítica de la literatura. *Univ Medica*. 2018;(3).
79. Rugge M, Genta RM, Fassan M, Valentini E, Coati I, Guzzinati S, et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(11):1621–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0353-8>
80. Chen SL, Gwee KA, Lee JS, Miwa H, Suzuki H, Guo P, et al. Systematic review with meta-analysis: Prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(3):239–52. <https://doi.org/10.1111/apt.13028>.
81. Yao K. The endoscopic diagnosis of early gastric cancer screening of the stomach. *Ann Gastroenterol Gastroenterol* [Internet]. 2013;26(261):11–22. Available from: <http://www.annalsgastro.gr/index.php/annalsgastro/rt/printFriendly/1184/1014>

82. Stolte M. Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Japanese J Gastroenterol*. 1999;96:A387–9.
83. Zúñiga RB. Cromoendoscopia. 2010;1(75):169–72.
84. Zhang Q, Wang F, Chen ZY, Wang Z, Zhi FC, Liu S De, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(2):543–52. <https://doi.org/10.1007/s10120-015-0500-5>.
85. Emura F, Mejía J, Mejía M, Osorio C, Hernández C, González I, et al. Effectiveness of systematic chromoendoscopy for diagnosis of early cancer and gastric premalignant lesions. Results of two consecutive screening campaigns in Colombia (2006–2007). *Rev Colomb Gastroenterol*. 2010;25(1):19–30.
86. Martínez T, Bravo MM, Núñez DL, Hernández GA, Camorlinga M. Niveles séricos de pepsinógeno y su capacidad diagnóstica de atrofia gástrica en diferentes poblaciones colombianas. *Rev Colomb Cancerol*. 2014;18(4):166–78.
87. Wroblewski LE, Peek RM. *Helicobacter pylori* in Gastric Carcinogenesis. Mechanisms. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):285–98. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2013.01.006>.
88. Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric Cancer: An Infectious Disease. *Infect Dis Clin North Am*. 2010;24(4):853–69. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2010.07.010>.
89. Bravo LE, Van Doorn LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: Do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol*. 2002;97(11):2839–42. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.07031.x>.
90. Cubiella J, Pérez Aisa Á, Cuatrecasas M, Díez Redondo P, Fernández Esparrach G, Marín-Gabriel JC, et al. Gastric cancer screening in low incidence populations: Position statement of AEG, SEED and SEAP. *Gastroenterol Hepatol*. 2021;44(1):67–86. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.08.004>.
91. Kim SG, Jung HK, Lee HL, Jang JY, Lee H, Kim CG, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Korea, 2013 revised edition. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(7):1371–86. <https://doi.org/10.1111/jgh.12607>.
92. O'Connor A, Molina-Infante J, Gisbert JP, O'Morain C. Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2013. *Helicobacter*. 2013;18(S1):58–65. <https://doi.org/10.1111/hel.12075>.

93. Hu Y, Wan JH, Li XY, Zhu Y, Graham DY, Lu NH. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(9):773–9. <https://doi.org/10.1111/apt.14319>.

www.cancer.gov.co



INCancerología



**Instituto Nacional
de Cancerología**
Colombia
Por el control del cáncer