



Cáncer gástrico: historia natural y factores de riesgo

Gastric cancer: natural history and risk factors

» Tania Liseth Pérez Cala, MSc. ^{1*}



» Alejandra Cardona Estepa ¹



» Alonso Martínez, MSc, PhD ¹



¹ Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

Recibido el 31 de agosto de 2021; aceptado el 21 de febrero de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.372>

Resumen

Las enfermedades crónicas no transmisibles, incluido el cáncer, están sobrepasando a las enfermedades infecciosas como la principal amenaza de salud en países como Colombia. La economía colombiana está creciendo rápidamente, conduciendo al aumento en la calidad de vida. Este crecimiento se acompaña de cambios como: aumento del tabaquismo, estilos de vida sedentarios, consumo de alcohol, hábitos alimentarios no saludables, mayor exposición a contaminantes ambientales cancerígenos y envejecimiento de la población, lo que explica el aumento de los casos de cáncer relacionados con factores de riesgo prevenibles. Esto diverge de lo encontrado en países desarrollados, en donde la mortalidad específicamente para el cáncer gástrico muestra tendencia al descenso, ya sea como resultado de su detección temprana, por intervenciones preventivas, o por acceso a terapias efectivas. Por esto es importante desarrollar estudios que ayuden a determinar y caracterizar todas las variantes implicadas en la aparición y desarrollo de esta enfermedad en el país. El cáncer gástrico es un problema de salud pública en Colombia, presentando la mortalidad más alta por cáncer. Esta enfermedad es multifactorial y de larga evolución, se caracteriza por no presentar síntomas o signos específicos. Son necesarias las investigaciones orientadas a disminuir la carga de este cáncer, mediante la reducción del riesgo y por medio de la identificación de los posibles factores involucrados. Considerando la necesidad de recopilar información que permita identificar los factores involucrados en el desarrollo del cáncer gástrico en la región, se realizó esta revisión que busca recopilar la literatura publicada sobre factores de riesgo.

Palabras Clave: Neoplasias gástricas; factores de riesgo; estómago; gastropatías; carcinogénesis.

* **Autor para correspondencia:** Tania Liseth Pérez. Bacterióloga, Magister en Ciencias Básicas Biomédicas, miembro del grupo de investigación Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Correo electrónico: tania.perez@udea.edu.co

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.372>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Noncommunicable chronic diseases, including cancer, are overtaking infectious diseases as the main health threat in countries like Colombia. Colombian economy is growing rapidly leading to an increase in the quality of life. This growth is also related to an increase in smoking, sedentary lifestyle, alcohol consumption, unhealthy eating habits, exposition to carcinogenic environmental pollutants, urbanization, and elderly population. All of these explain the higher number of cancer cases related to preventable risks. However, this differs from findings in developed countries, wherein the mortality of gastric cancer, specifically, decreases due to early detection, preventable interventions, or effective therapies. Due to these reasons, it is important to research the variables involved in the determination, onset, and development of the disease in the country. Gastric cancer is a public health problem in Colombia with the highest cancer related mortality. Gastric cancer is also a multifactorial, long standing, asymptomatic, and no-specific symptoms disease. In Colombia, it is necessary to carry out research aimed at reducing the burden of this disease. Moreover, this can be achieved by reducing the risk and identifying the possible factors involved. Considering the necessity to compile information that allows us identifying the different factors involved in the development of gastric cancer in the region, a topic review was made for compiling the published literature on some risk factors.

Keywords: Stomach neoplasms; risk factors; stomach; stomach diseases; carcinogenesis.

Introducción

El cáncer gástrico (CG) se define como el crecimiento tumoral maligno de las células gástricas; se origina por cambios en el epitelio que recubre la mucosa del estómago. El CG se caracteriza por no presentar síntomas ni signos específicos, así que cualquier indicio de enfermedad gástrica en población de riesgo se considera sospechosa de cáncer. Entre los síntomas más comunes están epigastralgia, ardor y sensación de acidez y en estadios avanzados de la enfermedad anorexia, anemia, pirosis y hemorragias digestivas. Al analizar la sintomatología se encuentran pacientes sintomáticos y asintomáticos.⁽¹⁾

El CG en el mundo ocupa el quinto puesto en incidencia (1.089.103) y el tercero en mortalidad (768.793).⁽²⁾ Los hombres siguen siendo los más afectados, presentando el doble de incidencia comparado con las mujeres. A pesar de la disminución en los casos en las últimas décadas, principalmente en los países desarrollados, la mortalidad se mantiene principalmente en población masculina.⁽²⁾ Las tasas de incidencia del CG varían entre países, las más altas están

en el Este asiático, Latinoamérica y Europa Oriental^(2,3) Al igual que la incidencia, las mayores tasas de mortalidad se registran en el Este de Asia, Centro y Este de Europa, y Sur y Centroamérica. Los países Latinoamericanos con las tasas más altas de incidencia y mortalidad son Chile, Perú, Ecuador y Colombia.^(3,4) En Colombia según GLOBOCAN 2020, el CG ocupó el cuarto lugar de incidencia (8.214) y el primero en mortalidad (6.451).⁽²⁾

Estas variaciones son atribuibles a diferencias en la prevalencia de la infección con *H. pylori*, a los estilos de vida, los hábitos alimenticios, las condiciones socioeconómicas y cambios en la preservación de los alimentos.^(5,6) Las cifras de incidencia y mortalidad pueden ser disminuidas conociendo los factores de riesgo implicados en la historia natural del CG, que en la mayoría de los casos pueden ser prevenibles.⁽⁷⁾

Anatomía y fisiología gástrica

El estómago es la porción dilatada del tubo digestivo y se divide en cinco regiones: cardias, fondo, cuerpo, antro y píloro. El cardias es distal a la unión gastroesofágica, está seguido

por cuerpo y fondo, que comprenden cerca del 80% del órgano. El antro es proximal al esfínter pilórico y separa al estómago del duodeno (Figura 1A)⁽⁸⁾ y tiene cuatro capas: la mucosa que se relaciona con la luz del estómago y está en contacto con el jugo gástrico, sigue la submucosa, la cual está recubierta por la capa muscular y por último, la serosa (Figura 1B).⁽⁸⁾

La mucosa gástrica está constituida por tres subcapas: la primera es el epitelio cilíndrico simple que actúa como recubrimiento produciendo moco; sigue la lámina propia conformada por glándulas gástricas y tejido conectivo subyacente y, por último, la muscularis mucosae constituida de músculo liso. El recubrimiento epitelial se invagina en la mucosa y forma fositas gástricas, en estas desembocan de cinco a siete glándulas fúndicas de la lámina propia. Cada glándula va desde la muscularis mucosae a la base de la fosita. Estas glándulas se subdividen en tres partes: 1) istmo, 2) cuello y 3) base, que se componen a su vez de seis tipos de células: de revestimiento de la superficie, parietales (oxínticas), regenerativas, mucosas del cuello, principales (cimógenas) y células enteroendocrinas (Figura 1C). La distribución de estas células varía en las cinco regiones del estómago.⁽⁹⁾

El estómago segrega jugos gástricos compuestos principalmente de enzimas proteolíticas y HCl, encargados de la

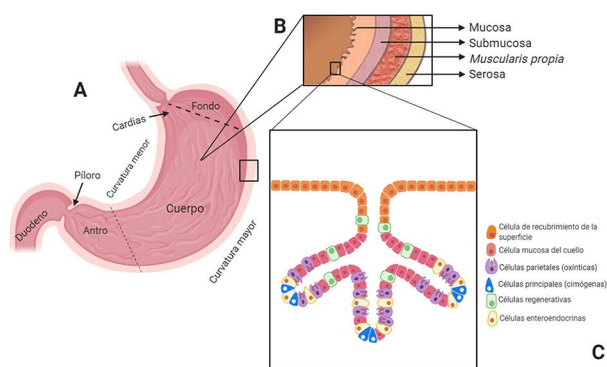


Figura 1. Partes del estómago A) Regiones del estómago y estructuras relevantes. B) Capas del estómago desde la luz intestinal hasta el exterior. C) Estructura de una glándula oxíntica normal.

desnaturalización de las proteínas y la absorción de nutrientes; además, disminuye la cantidad de microorganismos ingeridos y previene posibles infecciones porque el pH <2 limita la colonización y supervivencia bacteriana. Para evitar que el HCl y el pepsinógeno provoquen daños, algunas células producen una mucosidad que recubre el epitelio. Mientras que en la luz gástrica se mantiene el pH <2, en la superficie de la mucosa, la capa de moco mantiene el pH entre 6 y 7.⁽¹⁰⁾ Esto es posible porque el moco permite el flujo del HCl desde las células parietales al lumen y retiene los iones bicarbonatos conservando el pH casi neutro.⁽¹¹⁾ La capa de moco está compuesta de las mucinas MUC1, MUC5AC, MUC5AB y MUC6.⁽¹¹⁾

Historia natural del Cáncer Gástrico

El desarrollo del CG es un proceso multifactorial, complejo y de larga evolución⁽¹²⁾ Pelayo Correa en 1975 y actualizaciones posteriores,^(13,14) describió la historia natural del CG, conocida como “cascada de Pelayo Correa”, aplicable solo para el AC-TI.⁽¹³⁾ La infección por *H. pylori*, junto con factores alimenticios, ambientales y genéticos, inician la transformación de la mucosa normal a gastritis superficial, que por la persistencia del daño, pasaría a gastritis crónica atrófica multifocal y en un porcentaje progresivamente decreciente de pacientes a metaplasia intestinal (completa o incompleta), displasia (bajo y alto grado) y finaliza en el CG (Figura 2).⁽¹⁵⁾

Tahara (1995 y 2004) describió múltiples

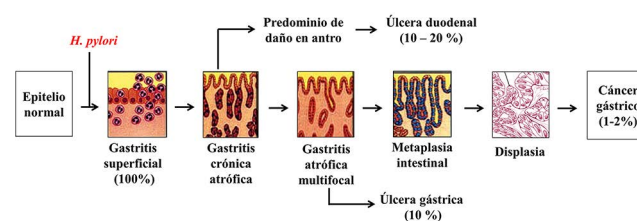


Figura 2. Modelo de carcinogénesis gástrica de Pelayo Correa (Tomado con permiso de Piazzuelo MB, Correa P. Gastric cancer: Overview. Colomb. Med. 2013;44(3):192-201).

alteraciones genéticas que se acoplaban con los cambios morfológicos descritos por Correa,^(16,17) estableciendo un modelo de carcinogénesis del CG. Los AC-TI y TD comparten algunas de estas alteraciones, pero difieren en muchas de ellas, indicando que tienen vías de desarrollo diferente⁽¹⁸⁾ En el 2014, el Consorcio de Investigación del Atlas del Genoma del Cáncer (The Cancer Genome Atlas Research Network - CGARN) propuso una clasificación molecular del CG con base en el perfil genético en cuatro subtipos: virus Epstein Barr positivos, con inestabilidad microsatelital, genéticamente estables y con inestabilidad cromosómica. Cada uno tiene un patrón de alteraciones diferentes en genes implicados en el crecimiento, proliferación, diferenciación, reparación y muerte celular.⁽¹⁹⁾

Gastritis crónica atrófica

La gastritis crónica atrófica (GCA) se considera la lesión precursora del AC-TI; se caracteriza por inflamación crónica en la mucosa y la lámina propia, donde se observa infiltrado de predominio linfocitario con presencia o ausencia de polimorfonucleares neutrófilos que a menudo se localizan interepitelialmente, afectando el cuello de las glándulas gástricas (Figura 1C). En la GCA se observan procesos regenerativos de las glándulas con disminución en el número y tamaño de estas, así como hiperromasia celular, mayor relación núcleo/citoplasma y atrofia glandular;^(20,21) se acompaña de bajos niveles de pepsinógeno I, que disminuyen paralelamente con el grado de atrofia y pérdida de las glándulas oxínticas; además, se presenta hiposecreción ácida favoreciendo la colonización bacteriana y la formación de carcinógenos.⁽²²⁾ La atrofia sea multifocal o de origen autoinmune se asocia con el desarrollo de CG.⁽²³⁾

Metaplasia Intestinal

La metaplasia intestinal (MI) es el reemplazo

de las células de la mucosa gástrica por células tipo intestinales; la transformación es inducida por múltiples factores y con frecuencia está precedida de GCA. Macroscópicamente se observa la mucosa pálida con pérdida del color normal y aspecto perlado. La MI se diagnostica por hematoxilina-eosina y se clasifica en dos tipos.^(8,24) La metaplasia completa (tipo I) se parece al epitelio normal del intestino delgado, que contiene células caliciformes productoras de mucina ácida y enterocitos con borde en cepillo. La metaplasia incompleta (tipo II) muestra una mezcla desordenada de células caliciformes de forma irregular (células mucosas intermedias intestinales e inmaduras) que contienen sialomucinas y sulfomucinas ácidas. La metaplasia incompleta se divide en dos subtipos: IIa y IIb, este último se diferencia por la presencia de sulfomucinas en células no caliciformes (mucinosas).^(8,24)

Displasia

La displasia se distingue por la transformación de la MI a un epitelio neoplásico. Si las células neoplásicas no traspasan la membrana basal y permanecen en el compartimiento epitelial, se clasifica como displasia. Esta es la lesión precursora de CG más próxima al estadio de carcinoma intramucoso.⁽²⁴⁾ Las evidencias muestran que la displasia presenta alteraciones moleculares similares a los carcinomas invasivos y alto riesgo de progresar a cáncer invasivo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) acuñó el término de neoplasia no invasiva o neoplasia intraepitelial para la displasia; este mismo tipo de lesión recibe el nombre de “adenoma” en la clasificación japonesa.⁽²⁵⁾

La displasia se divide en dos grupos: bajo y alto grado; el primero se caracteriza por tener núcleos basales y conservar la polaridad celular, mientras que el segundo muestra arquitectura glandular distorsionada, incremento en la relación núcleo-citoplasma (pleomorfismo nuclear), hiperromasia, pérdida de la polaridad nuclear, pseudoestratificación, desaparición del

estroma y en ocasiones se observan mitosis.⁽²⁶⁾ A mayor grado de displasia, mayor es el riesgo de desarrollar CG.^(26,27)

Cáncer Gástrico

Existen diferentes tipos de CG: los adenocarcinomas, los tumores del estroma gastrointestinal (Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST), los tumores carcinoides y el linfoma gástrico del tejido linfoide asociado a mucosas (Mucose-Associated Lymphoid Tissue - MALT).⁽¹⁾ Los tumores MALT corresponden al 7 % de los CG, los GIST representan el 2 % y se originan en las células intersticiales de Cajal; los carcinoides son responsables del 3 % y se originan de las células productoras de hormonas de la mucosa. Los carcinoides se localizan en cualquier lugar del tracto digestivo, sin embargo, hasta el 70 % de los casos se presenta en el estómago. Los adenocarcinomas son el tipo de cáncer más frecuente (95 %), se originan en las células de la mucosa gástrica y según la clasificación de Lauren se dividen en dos tipos histológicos, el intestinal (TI) o diferenciado y el difuso (TD) o indiferenciado.⁽²⁸⁾

El adenocarcinoma TI (AC-TI) macroscópicamente puede ser polipoide, ulcerado o infiltrante.^(12,15) En la histología se observan células conectadas, lo que permite ver estructuras en forma de túbulos y glándulas, similares a las encontradas en la mucosa intestinal normal. Las células del AC-TI se caracterizan por presentar en sus membranas complejos proteicos formados por CTNNB1 (Cadherin-associated Protein, Beta 1, anteriormente llamada β -catenina) y CDH1 (Cadherin 1), que confieren cohesión intercelular, permiten conservar la polaridad y conservan la capacidad de producir fosfatasa alcalina.⁽¹⁵⁾ Los AC-TI se subdividen según la estructura glandular y la capacidad de producir mucinas en folveolar, intestinal y mixto.⁽⁸⁾

El AC-TI se localiza por lo general en el cuerpo, es más común observarlo en zonas con metaplasia intestinal incompleta y tiende a

realizar diseminación hematogena y metástasis en hígado. Estudios clínico-epidemiológicos demuestran que es más frecuente en países con alta incidencia en CG, en hombres y en personas de raza negra; a medida que aumenta la edad es mayor el riesgo de desarrollarlo.⁽²⁵⁾ La reducción de las cifras de incidencia mundial de CG se debe a la disminución de casos del AC-TI. Las edades de diagnóstico oscilan entre los 50 y 70 años de edad.⁽³⁾ Este tipo tumoral se encuentra con mayor frecuencia en Colombia con el mismo patrón de distribución que en otras poblaciones de alta incidencia.^(3,29,30)

Los adenocarcinomas tipo difuso (AC-TD) se caracterizan por ser infiltrantes, generando engrosamiento de la pared gástrica, fenómeno que se expande con el tiempo y termina por transformar el estómago en un tubo rígido, lo que se conoce como “linitis plástica”. Las células son redondas con núcleos frecuentemente compactados contra la membrana celular por la abundante cantidad de mucina intracitoplasmática, generando la apariencia característica de “células en anillo de sello”. Estas tienen la capacidad de introducirse a la pared gástrica, debido a la falta de cohesión intercelular ocasionada por la ausencia de CDH1; este crecimiento infiltrante resulta en la reacción desmoplásica, que en ocasiones invade el esófago y el duodeno.⁽³¹⁾

El AC-TD se localiza por lo general en el cardias y el fondo del estómago;⁽³⁾ hace con frecuencia metástasis a peritoneo, no muestra variación geográfica, aunque ocurre más en áreas endémicas, en jóvenes, en personas con antecedentes familiares de cáncer y tiene mal pronóstico. La incidencia no ha variado en las últimas décadas, aunque parece ir en aumento.^(3,32)

Factores de riesgo

Los cambios que ocurren en la célula para iniciar la carcinogénesis dependen de interacciones de factores endógenos y exógenos del hospedero. Los factores genéticos

Tabla 1. Algunos factores de riesgo relacionados con el CG intestinal y difuso

Intestinal	Difuso
Sexo masculino	Edad
Edad	Raza
Polimorfismos en citoquinas proinflamatorias	Historia familiar
Infección por <i>H. pylori</i>	Mutaciones en CDH1

pueden predisponer a una parte de la población, mientras que factores ambientales aceleran o desaceleran la progresión de la carcinogénesis. Entre los factores exógenos se encuentra la alta ingesta de sal, infección por *H. pylori*, consumo de alcohol, exposición a nitrosaminas y nitroamidas y el tabaquismo. En los factores endógenos están la susceptibilidad genética y mutaciones, en algunos casos heredadas (Tabla 1).⁽³³⁾

Factores exógenos

Ingesta de sal

Varios estudios concluyeron que alimentos con alto contenido de sal aumentan la respuesta inflamatoria e incremento de la síntesis del ADN y proliferación celular.^(34,35) Adicionalmente, demostraron que los alimentos con grandes contenido de sal como el encurtido y las conservas, contienen sustancias químicas que reaccionan en el estómago produciendo carcinógenos.⁽³⁶⁻³⁸⁾ Estudios epidemiológicos realizados en zonas de alta incidencia de CG determinaron asociación entre el alto consumo de sal y el riesgo de desarrollar la enfermedad^(36,37) En el sureste asiático, el riesgo de desarrollar CG se asocia con la alta ingesta de pescado salado (estilo cantones).^(35,36) En Colombia, Gómez y colaboradores, asociaron el consumo excesivo de sal con el desarrollo de CG [OR 5.56 IC 95 % 1.8-17.1 (p=0.01)].⁽³⁹⁾

Infección por *H. pylori*

Esta bacteria es un bacilo gramnegativo, curvo, de 3.5 µm de longitud y 0.5 µm de diámetro, microaerófila, flagelada y capaz de colonizar el moco que cubre el epitelio gástrico. La bacteria fue descrita por Giulio Bizzozero en 1892,⁽⁴⁰⁾ sin embargo, solo hasta 1983 se logró

aislar y cultivar a partir de biopsias gástricas por Barry Marshall y John Warren, desde entonces, se acepta que es el agente etiológico causal de enfermedades gastroduodenales.⁽⁴¹⁾

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer - IARC) clasificó a *H. pylori* como carcinógeno tipo 1, con base en estudios epidemiológicos en diferentes poblaciones.⁽⁴²⁾ Estos demostraron que el riesgo de desarrollar CG en individuos infectados era entre 2.8 a 6 veces mayor al compararlos con pacientes no infectados.^(25,43) Además, *H. pylori* ocupa el primer lugar como agente infeccioso asociado al cáncer según cifras de GLOBOCAN 2020, con 810.000 casos de cáncer atribuibles a este agente.⁽⁴⁴⁾ La infección se relaciona con bajo nivel socioeconómico, carencia de servicios públicos, hacinamiento y poca higiene, que contribuyen a la diseminación bacteriana.^(3,45) En países en vía de desarrollo como Colombia es más frecuente el AD-TI, esto sugiere que existe alta prevalencia de la infección por *H. pylori* porque este tipo de CG se asocia con esta bacteria.^(39,46,47) Los mecanismos por los cuales *H. pylori* produce CG se agrupan en directos e indirectos. Entre los indirectos se encuentra, por ejemplo, la inflamación crónica y entre los directos los factores de virulencia bacteriana⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Según el sitio de colonización por parte de *H. pylori* (antro o cuerpo) y el tiempo de evolución de la GCA es posible que se desarrollen tres tipos de lesiones: úlcera duodenal, gástrica y/o CG. Cuando la GCA se localiza en el antro hay secreción normal de HCl o hiperclorhidria, esto favorece el desarrollo de la úlcera duodenal. Pero si la GCA se localiza en el cuerpo, se da hipoclorhidria y permite la colonización por otras bacterias, manteniéndose la inflamación de forma constante y generando pangastritis,

esto conduce a la aparición de úlcera o CG. Por ello, estas dos enfermedades se asocian con la pangastritis y su incidencia aumenta con la extensión y gravedad de la GCA.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

H. pylori ingresa vía oral y alcanza la luz estomacal ácida (pH ~1,5) donde es capaz de sobrevivir por pocos minutos, entonces migra hacia la superficie del epitelio impulsándose por los flagelos para penetrar y atravesar la capa de moco que recubre el estómago y encontrar un medio apropiado (pH >4) cercano al epitelio gástrico. La bacteria inicia la colonización produciendo ureasa y α -anhidrasa carbónica para generar amoníaco y HCO_3^- alterando el pH; esto crea un microambiente que favorece la multiplicación bacteriana.⁽⁴⁹⁾ Una vez en la capa de moco y con el microambiente apropiado entra en contacto con la célula por medio de adhesinas como SabA, BabA y OipA. Después de esto, la bacteria inicia la formación del sistema de secreción tipo IV (CagL) y la expresión de moléculas efectoras como la toxina vacuolizante (VacA) y la citotoxina asociada al gen A (CagA). Estas últimas alteran el normal funcionamiento del epitelio gástrico lo que conduce a la pérdida de la polaridad celular, la liberación de nutrientes y la producción de citoquinas como IL-8.⁽⁵⁴⁾

El hospedero desencadena una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por infiltración de polimorfonucleares generando gastritis activa. *H. pylori* se protege de las especies reactivas de oxígeno (ROS) a través de enzimas como catalasa, superóxido dismutasa y arginasa que limitan la producción de óxido nítrico de las células del sistema inmune. A diferencia de otras bacterias, el lipopolisacárido y la flagelina no provocan respuestas inflamatorias, limitando la respuesta inmune. Esto conduce a la creación del estado inflamatorio crónico.⁽⁵⁵⁾

Nitrosaminas y nitroamidas

Las N-nitrosaminas (NA) y N-nitroamidas (NAD) son compuestos nitrosos (NOC) descritos en 1863 por Anton Geuther,⁽⁵⁶⁾ pero fue solo hasta 1937 y 1956 cuando se demostraron sus efectos carcinógenos.^(57,58) Las NA y NAD se forman por la reacción de un agente nitrosante

con una amina o amida secundaria.⁽⁵⁹⁾ Estas comparten una estructura general, un grupo nitroso ($-\text{N}=\text{O}$) unido a un átomo de nitrógeno ($-\text{N}-\text{N}=\text{O}$), aunque existen diferentes tipos de estas, de 300 evaluadas cerca del 90 % se clasificaron como cancerígenas de la categoría 2A por la IARC.^(60,61)

El nivel de exposición a las NA y NAD depende de la dieta, el estilo de vida y la ocupación de la persona, esto puede ocurrir por vía exógena o endógena. La primera es a través de la ingesta de NA preformadas presentes en alimentos o humo del tabaco, o también por exposición laboral o uso de cosméticos.^(62,63) La presencia de estas en los alimentos se debe a métodos de conservación (curado, ahumado, deshidratado y salazón). Las principales fuentes de NA y NAD son los productos de estos procesos, además de las bebidas a base de malta como la cerveza y en menor medida el whisky.⁽⁶⁰⁾ La segunda se presenta cuando a partir de precursores provenientes de la dieta son sintetizadas en el estómago o el intestino. En el intestino, los NOC se forman por la microbiota, mientras que en el estómago se forman debido a la catálisis química del ambiente ácido o la catálisis biológica por crecimiento bacteriano.⁽⁶³⁾

El CG se asocia con la alta ingesta de alimentos cocinados al carbón y en horno de leña porque se genera NA o se incrementa el contenido de nitratos (NO_3^-) que son reducidos a nitrito (NO_2^-) por la microbiota de la boca y el estómago,^(56,57) lo que termina en la producción de NA y NAD endógenas. Bajo ciertas circunstancias -p. ej., en gastritis crónica-, los nitritos se oxidan a agentes nitrosantes (N_2O_3 , N_2O_4), estos reaccionan con aminas secundarias para formar NA.^(60,64)

Otro factor involucrado con la presencia de NA y NAD es la residencia del individuo en lugares de suelo volcánico y/o en zonas agrícolas. El suelo volcánico tiene alto contenido de NO_3^- y NO_2^- , estos se filtran a aguas de pozos y/o subterráneas, que posteriormente son consumidas por las personas.^(66,67) Por su parte, los suelos agrícolas son ricos en NO_2^- por el uso de fertilizantes para abonar la tierra.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ Esto explicaría por qué las regiones montañosas de

Latinoamérica presentan más casos de CG.⁽⁷¹⁻⁷³⁾

La exposición constante y prolongada a NA genera mutaciones y aductos en el ADN.^(74,75) Las NA son mutagénicas porque convierten sustancias electrofílicas en agentes alquilantes, capaces de reaccionar con las bases nitrogenadas del ADN, lo que podría iniciar el proceso de carcinogénesis.^(76,77) Las NA tiene la capacidad de reaccionar con el ADN en diferentes sitios, aunque por lo general, la alquilación se da en la guanina.⁽⁷⁷⁾ Por otro lado, en los estudios que evaluaron el papel de las NA y NAD en la metilación de genes no se encontró ninguna asociación.⁽⁷⁶⁾

Habito etílico

La IARC en 2010, registró que había evidencia suficiente entre el consumo habitual de alcohol y el riesgo de desarrollar AC-TI.^(78,79) El alcohol altera el microambiente gástrico produciendo efectos nocivos por mecanismos múltiples y complejos relacionados al contacto directo de la mucosa gástrica con etanol o su metabolito el acetaldehído y también por componentes no alcohólicos presentes en algunos licores. De las bebidas alcohólicas se ha estudiado el efecto en: 1) alteración de la motilidad gástrica; 2) alteración de la producción de ácido gástrico y, 3) daño directo e indirecto de la mucosa.⁽⁸⁰⁾

El etanol es metabolizado por la alcohol deshidrogenasa (ADH), catalasa o citocromo P450-2E1 (CYP2E1) en acetaldehído; este se oxida por medio de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) en acetato. La IARC clasificó como carcinógeno grupo 1 al acetaldehído. La concentración de este en el estómago se afecta por la colonización de *H. pylori*, así como por polimorfismos en los genes que codifican las enzimas metabolizantes del alcohol tisular, especialmente la ALDH2.⁽⁸⁰⁾ Si bien el etanol en sí no es cancerígeno, los efectos directos de este incluyen: disrupción de las membranas celulares de la mucosa; deshidratación y efectos citotóxicos que producen la liberación del contenido celular, lo que inicia o aumenta la respuesta inflamatoria y daño en la mucosa gástrica.⁽⁸¹⁾ Además, la presencia de N-nitrosodimetilamina en cerveza,

whisky y otras bebidas alcohólicas se considera como posible agente carcinógeno.⁽⁸²⁾

Hábito del tabaquismo

La IARC en 2002, clasificó al tabaco como cancerígeno tipo 1.⁽⁸³⁾ El tabaco tiene más de 4800 sustancias químicas, de estas, 69 se consideran cancerígenas. El foco de estudio se centra en cuatro grupos: benzopirenos, hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas y aminas heterocíclicas.⁽⁸³⁾ El humo del tabaco contiene óxidos de nitrógeno que reaccionan con la nicotina y forman nitrosaminas específicas como la N-nitrosornicotina y 4-(metilnitrosamina) 1-(3-piridil)-1-butanona que inician, promueven o amplifican el daño oxidativo en el ADN.⁽⁸³⁾ El consorcio internacional The stomach cancer pooling (StoP) Project confirmó el efecto perjudicial, aunque modesto, del tabaquismo sobre el riesgo de CG y proporcionó estimaciones sobre las relaciones dosis-riesgo y duración-riesgo, mostrando disminución del riesgo después de dejar de fumar. Estos datos son relevantes para la implementación de programas de prevención primaria de CG.⁽⁸⁴⁾

El tabaquismo disminuye los niveles de prostaglandinas y promueve la acumulación de los neutrófilos en la mucosa gástrica.⁽⁸⁵⁾ Además, se ha demostrado que la nicotina potencia los factores gástricos agresivos y atenúa los protectores, así como aumenta las secreciones de ácido y pepsina, la motilidad gástrica, el reflujo duodeno-gástrico de sales biliares, el riesgo de infección por *H. pylori*, los niveles de ROS, el factor activador de plaquetas y la secreción de vasopresina.⁽⁸³⁾ Estudios recientes muestran que el riesgo de CG se incrementa con la intensidad y la duración del tabaquismo, además de relacionarse con la hipermetilación de genes.^(84,86) Los fumadores desarrollan cáncer con mayor frecuencia en la región del cardias.⁽⁸⁷⁾ Aunque los mecanismos por los cuales el tabaco o la nicotina afectan a la mucosa gástrica no se han dilucidado completamente, la evidencia disponible respalda la hipótesis de que la nicotina es perjudicial para esta mucosa.⁽⁸³⁾

Obesidad

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles, por lo tanto, es un problema de salud pública. Actualmente se ha relacionado con cáncer en al menos 13 sitios anatómicos, incluyendo el estómago.⁽⁸⁸⁾ El índice de masa corporal (IMC) en 30-35 duplica el riesgo, e índices >30 triplican el riesgo de cáncer de la unión gastroesofágica como el CG en el cardias.⁽³²⁾ El metaanálisis de Poorolajal et al., basado en 25 estudios encontró asociación directa entre el sobrepeso y la obesidad como factores de riesgo para el desarrollo de CG (OR, 1.14; IC del 95 %: 1.03 a 1.26; I²=41 %).⁽⁸⁹⁾

Radiación

Se ha mencionado que radiaciones tales como la radiación gamma son importantes en el desarrollo de CG,⁽⁹⁰⁾ así como agentes quimioterapéuticos como la procarbazona. En Japón, se estableció por un seguimiento a los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki que la radiación era un factor de riesgo para CG.⁽³³⁾

Factores endógenos

La mayoría de los CG que se presentan son esporádicos, esto significa que se dan por factores de riesgo ambientales y susceptibilidades genéticas. Estas últimas llegan a afectar procesos relacionados con: protección de la mucosa, respuesta inflamatoria e inmunológica, metabolismo de carcinógenos, reparación del ADN y control de la proliferación celular. La variabilidad de las tasas de incidencia de CG en el mundo se asocia en algunos casos con polimorfismos en genes claves, como aquellos que codifican para mucinas, péptidos treifol y proteínas esenciales para la protección de la mucosa;^(91,92) genes relacionados con la respuesta inflamatoria como las interleuquinas (IL), especialmente la IL-1, y del metabolismo gástrico, entre otros.^(54,93) En la última década se publicaron varios estudios sobre la influencia de genes relacionados con la respuesta inflamatoria y su interacción con *H. pylori*;^(94,95)

muchos de estos demuestran la relación entre la presencia de estas variantes y el aumento de la producción de interleuquinas, sin embargo, no hay suficientes estudios prospectivos que evalúen si el efecto es diferente según el tipo de CG.⁽⁹⁵⁾

Edad

Según datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program - SEER 2016-2018 aproximadamente el 0.8 % de la población será diagnosticada con CG en algún momento de su vida, riesgo que se incrementa con la edad. El promedio de edad de diagnóstico de esta enfermedad es entre 65-74 años.⁽⁹⁶⁾

Sexo y raza

En comparación con las mujeres, los hombres tienen mayor riesgo de CG. Las razones de estas diferencias no son claras, sin embargo, se han atribuido como causas las discrepancias entre exposiciones ambientales u ocupacionales.⁽³³⁾ La asociación de la raza con la incidencia de CG parece estar mediada principalmente por efectos ambientales, más que por variaciones genéticas. Países asiáticos como China y Japón tienen una de las tasas más altas de incidencia de CG en el mundo.⁽⁹⁷⁾

Agregación familiar

Aunque la prevalencia de CG varía entre poblaciones, el tener familiares de primer grado con diagnóstico de CG se asocia a mayor riesgo de padecerlo. El riesgo de CG es mayor en sujetos con una madre afectada que en los que tienen un padre afectado (OR 2.3 y 1.3, respectivamente) y también aumenta con un mayor número de familiares afectados por el mismo. Además, se han planteado dos hipótesis para explicar la mayor prevalencia en estos pacientes, una sería la facilidad en la transmisión de *H. pylori* familiar o por predisposición genética solamente.⁽⁹⁸⁾

Síndromes hereditarios

Si bien la mayoría de los casos de CG son atribuibles a factores ambientales, del 5 al 10 % de los casos de CG se deben a variantes

patogénicas de la línea germinal. Aunque el cáncer gástrico difuso hereditario (HDGC) causado por variantes de la línea germinal en el gen *CDH1* es el principal síndrome de GC familiar,⁽⁷⁾ hay otros cuatro síndromes de cáncer hereditario cuya asociación con CG se ha comprobado. Estos síndromes incluyen al síndrome de Lynch, la poliposis adenomatosa familiar (PAF) que abarca también al subtipo de adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis

proximal en estómago (AGPPE), el síndrome de Li-Fraumeni y los síndromes de poliposis hamartomatosas que integra a la poliposis juvenil y el síndrome de Peutz-Jeghers.⁽⁹⁹⁾ (Tabla 2)

Gastritis autoinmune

Es un trastorno inflamatorio crónico en el que el sistema inmune destruye por error las células parietales, lo que conduce a una atrofia

Tabla 2. Síndromes de cáncer hereditario asociados con cáncer gástrico

Síndrome	Fenotipo	Gen implicado	Riesgo acumulado de CG* (%)
HDGC*	Difuso	<i>CDH1</i>	>80
Síndrome de Lynch	Intestinal	<i>MLH1</i>	9
		<i>MSH2</i>	10
Poliposis adenomatosa familiar	Intestinal	<i>APC</i>	7
			4-7
Subtipo AGPPE*	Intestinal y mixto	Promotor 1B de <i>APC</i>	13
	Poliposis gástrica en cuerpo/fundus		
Li-Fraumeni	Intestinal o difuso	<i>TP53</i>	2-5
Poliposis hamartomatosas	Poliposis juvenil	<i>SMAD4</i> o <i>BMPR1A</i>	5-21
	Peutz-Jeghers pólipos hamartomatosos	<i>STK11</i>	29

*El riesgo es establecido de acuerdo al gen afectado. Abreviaturas y siglas: (CG) cáncer gástrico, (HDGC) cáncer gástrico difuso hereditario, (AGPPE) adenocarcinoma gástrico asociado a poliposis proximal en estómago

progresiva de la mucosa. La pérdida progresiva de estas células puede conducir a la deficiencia de hierro y finalmente a la falta de vitamina B12 (anemia perniciosa). La etiología y la causa del desarrollo de la gastritis autoinmune aún no están claros.⁽¹⁰⁰⁾ Si bien el espectro histopatológico de estadios avanzados de gastritis atrófica autoinmune incluye gastritis atrófica y metaplasia intestinal (estadios preneoplásicos del CG), el riesgo de desarrollar CG por tener esta autoinmunidad aun es controversial.

Hasta la fecha hay tres metaanálisis importantes que tratan de esclarecer esto; el primero del 2012 mostró incidencia anual combinada de adenocarcinoma gástrico de 0.27 % en pacientes con anemia perniciosa por persona/año, con un riesgo relativo de 6.8 (IC 95 % 2.6-18.1) de CG en estos individuos.⁽¹⁰¹⁾ El segundo del 2019 encontró fuerte asociación entre la anemia perniciosa y el desarrollo del CG (RR: 2.84; 95 % CI: 2.30-3.50)⁽¹⁰²⁾ y el tercero, publicado en el 2021, encontró fuerte asociación entre seis enfermedades autoinmunes y el CG.

De estas, la anemia perniciosa presentó mayor asociación con el desarrollo de CG (SIR: 3.28; IC 95 %: 2.71-3.96).⁽¹⁰³⁾ Otro estudio de casos y controles del 2021 con 35.499 pacientes de CG encontró fuerte asociación de anemia perniciosa y el desarrollo de CG no-cardias (OR 2.03; IC 95 %: 1.86-2.21) comparado con los del cardias (1.27; IC del 95 %: 1.10-1.46).⁽¹⁰⁴⁾ Sin embargo, los resultados tienen cuestionables limitantes porque no se tuvieron en cuenta otros factores de riesgo como la infección por *H. pylori* o el tabaquismo, además que son limitados a poblaciones de países desarrollados y se cuentan con pocos estudios de otras partes del mundo.

Polimorfismos en citoquinas proinflamatorias

Algunos estudios registran que *H. pylori* aumenta la producción de citoquinas inflamatorias como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que reclutan y activan neutrófilos en la mucosa gástrica. Estos producen metabolitos tóxicos y liberan enzimas lisosómicas responsables también del daño. Otros estudios registraron que polimorfismos de IL-1 reducirían la secreción ácida, causarían inflamación gástrica y atrofia y contribuirían al proceso carcinogénico relacionado con la bacteria.⁽⁹³⁾ Otros demostraron que los polimorfismos en los genes IL-1 β , IL-10 y TNFA se asocian con mayor riesgo de desarrollar úlcera duodenal y CG.^(93,105)

La IL-1 β fue la primera citoquina proinflamatoria asociada con la susceptibilidad de desarrollar CG. Está involucrada en la fisiología gástrica, inhibe la secreción de ácido gástrico y regula la respuesta a la infección por *H. pylori*. Un metaanálisis evidenció que un polimorfismo de un solo nucleótido en IL-1 β -31 estaría asociado con el riesgo de desarrollar gastritis, especialmente en caucásicos.⁽⁹³⁾ Otro de los genes estudiados respecto a la adquisición de la infección, es el gen del factor de necrosis tumoral- α (TNFA). Los datos sugieren que es importante en la susceptibilidad de los individuos a la infección por *H. pylori*. Sin embargo, la asociación entre los polimorfismos descritos para TNFA (-857C/T y -1031C/T) y la magnitud de

la respuesta inflamatoria no está bien definida, por lo cual no es posible determinar si estos influyen reduciendo o aumentando el riesgo de desarrollar enfermedades gastroduodenales; por esto, son necesarios más estudios.⁽⁸⁷⁾

Alteraciones de los receptores tipo Toll (Toll like receptors-TLR)

Estas glicoproteínas transmembranales reconocen y se unen a patrones moleculares asociados a patógenos y son receptores de reconocimiento de patrones (PPR) del sistema inmune innato. TLR2 y TLR4 participan en la inducción de la respuesta inmune contra *H. pylori* y polimorfismos en estos, alterarían la regulación de la respuesta inmune.⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ TLR4 está implicado en vías de transducción de señales iniciadas por el lipopolisacárido. Las alteraciones en TLR4 inducen la activación de NF- κ B en los macrófagos, que son cruciales en la mediación de la respuesta inflamatoria a la infección por *H. pylori*.⁽⁹⁶⁾ Un estudio encontró que el polimorfismo del TLR4 +896 A/G se asociaba con el riesgo de desarrollar GCA con hipoclorhidria⁽⁹⁷⁾ y otro mostró la posible asociación entre el polimorfismo +3725G/C (rs11536889) y el riesgo de GCA, lo que sugiere la importancia de las variaciones genéticas en la inmunidad innata.⁽⁹⁸⁾

TLR2 se expresa en diferentes células y reconoce componentes microbianos al formar heterodímeros con otros TLR, como TLR1, TLR6 y TLR10. Varias moléculas de *H. pylori* contribuyen a las respuestas dependientes de TLR2, incluyendo HP-LPS, HP-HSP60 y HP-NAP. TLR2 activa al NF- κ B e induce la expresión de citoquinas en células epiteliales, dendríticas, monocitos/macrófagos, neutrófilos y linfocitos B. La respuesta inmune relacionada con los TLR2 conlleva a la eliminación de la infección o a su persistencia.⁽⁹⁴⁾ Polimorfismos en el gen TLR2 influyen en su expresión y alteran la capacidad de señalización de este.^(94,99) El polimorfismo de TLR2 -196 a -174 (delección de 22 pb) afecta la actividad promotora disminuyendo su expresión.⁽⁹⁴⁾ Sin embargo, existe controversia sobre la asociación de los polimorfismos de este gen y el desarrollo del CG.^(94,99)

Conclusiones

El CG es una de las mayores de causas de muerte en Colombia, el tratamiento de *H. pylori*, la reducción de factores de riesgo como el etilismo y el tabaquismo han mostrado contribuir con la reducción de la incidencia y la mortalidad del CG, sin embargo, la asociación de esta enfermedad con diferentes factores de riesgos ambientales y endógenos del individuo es compleja. Es importante encontrar la adecuada correlación entre los factores de riesgo que afectan la población colombiana y cómo interactúan para originar esta neoplasia. Por ello, es necesario desarrollar más estudios que ayuden a determinar y caracterizar todas las variantes implicadas en la aparición y desarrollo del CG. Para concluir, el CG es un cáncer con factores de riesgo prevenibles desde la educación a la comunidad sobre hábitos de vida saludables, el desarrollo de guías médicas que permitan homogeneizar las conductas del personal de salud y el apoyo estatal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay relaciones de interés comercial o personal en el marco de la investigación que condujo a la producción del manuscrito.

Agradecimientos y financiación

Los autores agradecen al programa Jóvenes Investigadores–CODI de la Universidad de Antioquia y al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia por la financiación de este proyecto. Proyecto código: COL111577757202, contrato RC 644 de 2018.

Colaboraciones

Tania Liseth Pérez, Alejandra Cardona y Alonso Martínez contribuyeron en la escritura del manuscrito y la revisión crítica de su contenido.

Biografía de autores

Tania Liseth Pérez Cala. Bacterióloga, Magíster en Ciencias Básicas Biomédicas. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Alejandra Cardona Estepa. Estudiante de Medicina Universidad de Antioquia. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Alonso Martínez. Biólogo, Magister en Ciencias Básicas Biomédicas, Doctorado. Grupo Bacterias & Cáncer, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Referencias

1. American Cancer Society. What is stomach cancer? 16/06/2014, (2017). [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/stomach-cancer/about/what-is-stomach-cancer.html>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* [Internet]. 2021;71(3):209-249. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol.* [Internet]. 2016;44:S62-S73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.03.008>
4. Dore MP, Pes GM. What Is New in Helicobacter pylori Diagnosis. An Overview. *J. Clin. Med.* [Internet]. 2021;10(10):2091. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>
5. Khatoon J. Role of Helicobacter pylori in gastric cancer: Updates. *World J. Gastrointest. Oncol.* [Internet]. 2016;8(2):147. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10102091>
6. Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Affret A, Fagherazzi G, Katzke V, Schübel R, Trichopoulou A, Karakatsani A, La Vecchia C, Palli D, Grioni S, Tumino R, Ricceri F, Panico S, Bueno-de-Mesquita B, Peeters PH, Weiderpass E, Skeie G, Nøst TH, Lasheras C, Rodríguez-Barranco M, Amiano P, Chirlaque MD, Ardanaz E, Ohlsson B, Dias JA, Nilsson LM, Myte R, Khaw KT, Perez-Cornago A, Gunter M, Huybrechts I, Cross AJ, Tsilidis K, Riboli E, Jakszyn P. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am. J. Clin. Nutr.* [Internet]. 2018;107(4):607-616. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy002>
7. Oliveros R, Pinilla-Morales RE, 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):177-189. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.394>
8. El-Zimaity H, H Ridell R. Inflammatory Disorders of the Stomach. In: Odze and Goldblum Surgical Pathology of the GI Tract, Liver, Biliary Tract and Pancreas. 4th ed. Elsevier, 2015. p. 352-401.
9. Kim TH, Shivdasani RA. Stomach development, stem cells and disease. *Development.* [Internet]. 2016;143(4):554-565. Disponible en: <https://doi.org/10.1242/dev.124891>
10. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori -induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. *Dis. Model. Mech.* [Internet]. 2017;10(2):89-104. Disponible en: <https://doi.org/10.1242/dmm.027649>
11. Bhaskar KR, Garik P, Turner B, Douglas Bradley J, Bansil R, Stanley E, LaMont JT. Viscous fingering of HCl through gastric mucin. *Nature.* [Internet]. 1992;360(6403):458-461. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/360458a0>
12. Correa P, Piazuolo MB. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* [Internet]. 2012;13(1):2-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
13. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet.* [Internet]. 1975;2 (7924): 58-60.
14. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv.* [Internet]. 1983;2(3):437-450. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
15. Piazuolo MB, Correa P. Gastric cáncer: Overview. *Colomb. Med.* [Internet]. 2013;44(3):192-201. Disponible en: <https://doi.org/10.25100/cm.v44i3.1263>
16. Tahara E. Molecular biology of gastric cancer. *World J. Surg.* [Internet]. 1995;19(4):484-8; discussion 489-90.
17. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci. Publ.* 2004;157:327-49
18. Pérez-Cala T, Camargo M, Martínez A. Factores genéticos y epigenéticos del cáncer gástrico. *Actual. Biológicas.* [Internet]. 2017;39(106):5-20. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.31839>
19. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature.* [Internet]. 2014;513(7517):202-209. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nature12626>

- doi.org/10.1038/nature13480
20. Molaei M, Ehtiati A, Mashayekhi R, Rafizadeh M, Zojaji H, Mirsattari D, Kishani Farahani R. Gastric atrophy: Use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterol. Hepatol. from Bed to Bench*. [Internet]. 2016;9(1):25-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744611/>
 21. Ramírez-Mendoza P, Hernández-Briseño L, Casarrubias-Ramírez M, Alvarado-Cabrero I, Ángeles-Garay U. [Atrophy in the mucosa neighboring an intestinal-type gastric adenocarcinoma by comparing the Sydney vs. OLGA systems]. *Rev. Médica del Inst. Mex. del Seguro Soc*. 2015;53(5):584-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26383808>
 22. Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, Basso D, Plebani M, Graham DY. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2010;31(10):1104-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04277.x>
 23. Martínez D, Otero W, Ricaurte O. Impacto del sistema OLGA en la detección de gastritis crónica atrófica en Colombia: un estudio de casos y controles. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2016;31(4):360-367. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcgv/v31n4/v31n4a06.pdf>
 24. Jencks DS, Adam JD, Borum ML, Koh JM, Stephen S, Doman DB. Overview of Current Concepts in Gastric Intestinal Metaplasia and Gastric Cancer. *Gastroenterol. Hepatol.* [Internet]. (N.Y). 2018;14(2):92-101. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606921/>
 25. World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). Hamilton S, Aaltonen, L. (Eds). *Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. Lyon: IARC Press, 2000). Disponible en: <https://patologi.com/who%20mage.pdf>
 26. Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J. Intern. Med.* [Internet]. 2016;31(2):201-209. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.021>
 27. Kato M. Diagnosis and therapies for gastric non-invasive neoplasia. *World J. Gastroenterol.* [Internet]. 2015;21(44):12513. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i44.12513>
 28. Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* [Internet]. 1965;64:31-49.
 29. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología (INC), 2015.
 30. Piñeros M, Gamboa O, Hernández-Suárez G, Pardo C, Bray F. Patterns and trends in cancer mortality in Colombia 1984-2008. *Cancer Epidemiol.* [Internet]. 2013;37(3): 233-9 . Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.02.003>
 31. Garziera M, Canzonieri V, Cannizzaro R, Gereamia S, Caggiari L, De Zorzi M, Maiero S, Orzes E, Perin T, Zanussi S, De Paoli P, De Re V. Identification and characterization of CDH1 germline variants in sporadic gastric cancer patients and in individuals at risk of gastric cancer. *PLoS One*. [Internet]. 2013;8:e77035. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077035>
 32. Bessède E, Dubus P, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer. *Oncogene*. [Internet]. 2014;May:1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/onc.2014.187>
 33. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* [Internet]. 2014;23(5):700-713. Disponible en: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057>
 34. Liu X, Liu J, Qiu H, et al. Prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in gastric cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. [Internet]. 2015;15(1):782. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1813-9>
 35. Lazarevic K, Nagorni A, Rancic N, Milutinovic S, Stosic L, Ilijev I. Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. *J. BUON*. [Internet]. 2010;15(1):89-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414933>
 36. Yang WG, Chen CB, Wang ZX, Liu YP, Wen XY, Zhang SF, Sun TW. A case-control study on the relationship between salt intake and salty taste and risk of gastric cancer. *World J Gastroente-*

- rol. [Internet]. 2011;17(15): 2049-2053 . Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i15.2049>
37. Organización Mundial de la Salud. Programas nacionales de control del cáncer. 2nd ed. Washington D.C: Organización Mundial de la Salud; 2004.
 38. Czyzewska J. Risk Factors in Gastric Carcinoma. In: Gastric Carcinoma New Insights into Current Management. IntechOpen; 2013.
 39. Gómez-Zuleta M, et al. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev Col Gastroenterol.* [Internet]. 2009;24(2):134-143. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572009000200007&lng=en&nrm=iso
 40. Bizzozero GB. Seduta del 18 marzo 1892. en *Giornale dell'Accademia di Medicina di Torino.* 1892;40: 205.
 41. Warren M, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;1(8336):1273-5.
 42. World Health Organization (WHO). Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61; 1994.
 43. Praszkiar J, Sutton P, Ferrero R. Virulence Mechanisms of Helicobacter pylori: An Overview. In: Backert S, Yamaoka Y, editors. *Helicobacter pylori Research.* Springer Japan; 2016. P. 57-87.
 44. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Heal.* [Internet]. 2020;8(2):e180-e190. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30488-7)
 45. Cam S. Risk of Gastric Cancer in Children with Helicobacter pylori Infection. *Asian Pac J Cancer Prev.* [Internet]. 2014;15(22):9905-9908. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.22.9905>
 46. Adrada JC, Calambás FH, Díaz JE., Delgado DO, Sierra CH. Características sociodemográficas y clínicas en una población con cáncer gástrico en el departamento de Cauca, Colombia. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2008;23:309-314. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572008000400004
 47. Correa GS, Cardona AF, Correa G, Correa L, García HI, Estrada S. Prevalencia de Helicobacter pylori y características histopatológicas en biopsias gástricas de pacientes con síntomas dispépticos en un centro de referencia de Medellín. *Rev. Colomb. Gastroenterol.* [Internet]. 2016;31:9-15. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000100002&lng=en&nrm=iso
 48. Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat. Rev. Cancer.* [Internet]. 2002;2(1):28-37. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc703>
 49. Romano M, Ricci V, Zarrilli R. Mechanisms of disease: Helicobacter pylori-related gastric carcinogenesis—implications for chemoprevention. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* [Internet]. 2006;3(11):622-632. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncpgasthepo634>
 50. Bergman M, Prete GD, Kooyk Y, Appelmelk B. Helicobacter pylori phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity. *Nat. Rev. Microbiol.* [Internet]. 2006;4(2):151-159. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmi-cro1344>
 51. Ubukata H. et al. Why is the coexistence of gastric cancer and duodenal ulcer rare? Examination of factors related to both gastric cancer and duodenal ulcer. *Gastric cancer.* [Internet]. 2011;14(1):4-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10120-011-0005-9>
 52. Huether S. Alterations of Digestive Function. In: Craft J, et al. Editors. *Understanding Pathophysiology.* 2nd ed. Chatswood, N.S.W.: Elsevier Australia; 2015. p 906-937.
 53. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* [Internet]. 2014;20(18):5191-204. Disponible en: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i18.5191>
 54. Polk DB, Peek RM. Helicobacter pylori: gastric cancer and beyond. *Nat. Rev. Cancer.* [Internet]. 2010;10(6):403-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc2857>
 55. Fischer F, De Reuse H. Adaptation of Helicobacter pylori Metabolism to Persistent Gastric Colonization. In: Backert S, Yamaoka Y, editors. *Helicobacter pylori Research.* Springer Japan;

2016. p 57-87.
56. Geuther A. Ueber die Einwirkung von salpetrigsaurem Kali auf salzsaures Diäthylamin. *Justus Liebig's Ann. Chem.* 1863;128(2):151-156.
 57. Magee PN, Barnes JM. The production of malignant primary hepatic tumours in the rat by feeding dimethylnitrosamine. *Br J Cancer.* 1956;10(1):114-122.
 58. Freund HA. Clinical manifestations and studies in parenchymatous hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1937;10(8):1144-1155.
 59. Hughes ED, Ridd J. H. Nitrosation, diazotization, and deamination. VI. Comparative discussion of the mechanisms of N- and O-nitrosation with special reference to diazotization. *J. Chem. Soc.* 1958:88-98.
 60. World Health Organization (WHO). Ingested Nitrate and Nitrite, and Cyanobacterial Peptide Toxins. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 94; IARC Press; 2010.
 61. World Health Organization (WHO). Some Inorganic Substances, Chlorinated Hydrocarbons, Aromatic Amines, N-Nitroso Compounds, and Natural Products. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol 1. IARC Press; 1972.
 62. Bulbulyan MA, Jourenkova NJ, Boffetta P, Astashevsky SV, Mukeria AF, Zaridze DG. Mortality in a cohort of Russian fertilizer workers. *Scand J Work Env. Heal.* [Internet]. 1996;22(1):27-33. Disponible en: <https://doi.org/10.5271/sjweh.105>
 63. Engemann A, Focke C, Humpf HU. Intestinal Formation of N-Nitroso Compounds in the Pig Cecum Model. *J. Agric. Food Chem.* [Internet]. 2013;61(4): 998-1005. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jf305040e>
 64. Jakszyn P, Agudo A, Ibáñez R, García-Closas R, Pera G, Amiano P, González CA. Nutrition and Cancer Development of a Food Database of Nitrosamines, Heterocyclic Amines, and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons. *J Nutr.* [Internet]. 2011;134(8):2011-2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jn/134.8.2011>
 65. Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, Hananouchi M, Shirai T. Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst.* [Internet]. 1975;55(1):101-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/55.1.101>
 66. Ward MH. Too much of a good thing? Nitrate from nitrogen fertilizers and cancer. *Rev. Environ. Health.* [Internet]. 2009;24(4):357-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/reveh.2009.24.4.357>
 67. Ahmed M, Rauf M, Mukhtar Z, Saeed NA. Excessive use of nitrogenous fertilizers: an unawareness causing serious threats to environment and human health. *Environ. Sci. Pollut. Res.* [Internet]. 2017;24(35):26983-26987. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.11.008>
 68. Mills PK, Yang RC. Agricultural exposures and gastric cancer risk in Hispanic farm workers in California. *Env. Res.* [Internet]. 2007;104(2):282-289.
 69. Fundación Ibérica para la Seguridad Alimentaria. Nitritos, nitratos y nitrosaminas. 2013.
 70. Weitzberg E, Lundberg JO. Novel aspects of dietary nitrate and human health. *Annu. Rev. Nutr.* [Internet]. 2013;33:129-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161159>
 71. Torres J. et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. *Cancer Causes Control.* [Internet]. 2013;24(2):249-256. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0114-8>. Gastric
 72. Martínez Marín JD. et al. Características de los pacientes con cáncer gástrico del departamento de Cundinamarca, remitidos al Hospital Universitario de la Samaritana entre los años 2004 y 2009. *Rev Col Gastroenterol.* [Internet]. 2010;25:344-348. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.014>
 73. Montero-Oleas N, Núñez-González S, Simancas-Racines D. The remarkable geographical pattern of gastric cancer mortality in Ecuador. *Cancer Epidemiol.* [Internet]. 2017;51:92-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.10.014>
 74. Keszei AP, Goldbohm RA., Schouten LJ, Jakszyn P, van den Brandt PA. Dietary N-nitroso compounds, endogenous nitrosation, and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* [Internet]. 2013;97(1):135-46. Disponible en: ht-

- tps://doi.org/10.3945/ajcn.112.043885
75. Du H, Leng J, Wang, P, Li L, Wang Y. Impact of tobacco-specific nitrosamine-derived DNA adducts on the efficiency and fidelity of DNA replication in human cells. *J. Biol. Chem.* [Internet]. 2018; 293(28):11100–11108. Disponible en: <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.003477>
 76. Chikan NA. et al. N-Nitrosodimethylamine in the Kashmiri Diet and Possible Roles in the High Incidence of Gastrointestinal Cancers. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* [Internet]. 2012;13(3):1077-1079. Disponible en: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.3.1077>
 77. Fahrner J, Kaina B. O6-methylguanine-DNA methyltransferase in the defense against N-nitroso compounds and colorectal cancer. *Carcinogenesis.* [Internet]. 2013;34(11): 2435-2442. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt275>
 78. Haas SL., Ye W, Lohr JM. Alcohol consumption and digestive tract cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* [Internet]. 2012;15(5):457-467. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283566699>
 79. World Health Organization (WHO). Alcohol consumption and ethyl carbamate. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 96; IARC Press; 2010.
 80. Capurso G, Lahner E. The interaction between smoking, alcohol and the gut microbiome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* [Internet]. 2017;31(5):579-588. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.006>
 81. Qin S, Huang K., Fang Z, Yin J, Dai R. The effect of Astragaloside IV on ethanol-induced gastric mucosal injury in rats: Involvement of inflammation. *Int. Immunopharmacol.* [Internet]. 2017;52:211-217. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.09.011>
 82. Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. Resúmenes de Salud Pública - N-nitrosodimetilamina (N-nitrosodimethylamine), 06/05/2016, (2016) [Internet]. Disponible en https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs141.html. (Accedido: 29 mayo 2018)
 83. World Health Organization (WHO). Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 83. IARC Press; 2004.
 84. Praud D. et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *Eur. J. Cancer Prev.* [Internet]. 2018;27(2):124-133. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CEJ.000000000000290>
 85. Chow JY, Ma L, Zhu M, Cho C. H. The potentiating actions of cigarette smoking on ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Gastroenterology* 1997;113(4):1188-97.
 86. Leung C, Tsai K. DNA Methylation in Aggressive Gastric Carcinoma In: *Gastric Carcinoma New Insights into Current Management.* IntechOpen; 2013. p 223-246.
 87. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* [Internet]. 2017;31(5):509-517. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.09.002>
 88. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* [Internet]. 2019;92:121-135. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
 89. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol. Health.* [Internet]. 2020;42:e2020004. Disponible en: <https://doi.org/10.4178/epih.e2020004>
 90. Cogliano VJ. et al. Preventable Exposures Associated With Human Cancers. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* [Internet]. 2011;103(24):1827-1839. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/djr483>
 91. Backert S, Yamaoka Y, editors. *Helicobacter pylori Research from Bench to Bedside.* Springer Japan; 2016.
 92. D'Elia MM, Czinn SJ. Immunity, Inflammation, and Vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* [Internet]. 2014;19:19-26. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/hel.12156>
 93. Sun X. et al. Association between IL-1 β polymorphisms and gastritis risk: A meta-analysis. *Medicine.* [Internet]. 2017;96(5):e6001. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006001>
 94. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* [Internet]. 2014;345(2): 196-202. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cml.2014.05.011>

- canlet.2013.08.016
95. Rivas-Ortiz C I, Lopez-Vidal Y, Arredondo-Hernandez LJ, Castillo-Rojas G. Genetic Alterations in Gastric Cancer Associated with Helicobacter pylori Infection. *Front. Med.* [Internet]. 2017;42(6):708-716. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00047>
 96. Cancer National Institute. Cancer Stat Facts: Stomach Cancer. 30/01/2021, (2019). [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/stomach.html>
 97. Henderson BE, Lee NH, Seewaldt V, Shen H. The influence of race and ethnicity on the biology of cancer. *Nat. Rev. Cancer.* [Internet]. 2012;12(9):648-653. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrc3341>
 98. Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? *Asia. Pac. J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2021;1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ajco.13704>
 99. Kim W, Kidambi T, Lin J, Idos G. Genetic Syndromes Associated with Gastric Cancer. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* [Internet]. 2022;32:147-162. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
 100. Lenti M. V. et al. Autoimmune gastritis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* [Internet]. 2020;6(1):56. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0187-8>
 101. Vannella L, Lahner E., Osborn J, Annibale B. Systematic review: gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2013;37(3):375-382. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apt.12177>
 102. Song M, Latorre G, Ivanovic-Zuvic D, Camargo MC, Rabkin C S. Autoimmune Diseases and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res. Treat.* [Internet]. 2019;51(3):841-850. Disponible en: <https://doi.org/10.4143/crt.2019.151>
 103. Zádori N. et al. Six Autoimmune Disorders Are Associated With Increased Incidence of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Half a Million Patients. *Front. Immunol.* [Internet]. 2021;12:750533. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.750533>
 104. Song M, Camargo MC, Derkach A, Rabkin CS, Engels EA. Associations between Autoimmune Conditions and Gastric Cancer Risk among Elderly Adults in the United States. *Am. J. Gastroenterol. Publish Ah.* [Internet]. 2021;117(3):486-490. Disponible en: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001622>
 105. De Oliveira JG. et al. Influence of functional polymorphisms in TNF- α , IL-8, and IL-10 cytokine genes on mRNA expression levels and risk of gastric cancer. *Tumor Biol.* [Internet]. 2015;36(12):9159-9170. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3593-x>
 106. Tongtawee T. et al. Genetic polymorphisms in TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10 of Helicobacter pylori-associated gastritis. *Eur. J. Cancer Prev.* [Internet]. 2018;27(2):118-123. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000347>
 107. Nemati M, Larussa T, Khorramdelazad H, Mahmoodi M, Jafarzadeh A. Toll-like receptor 2: An important immunomodulatory molecule during Helicobacter pylori infection. *Life Sci.* [Internet]. 2017;178:17-29. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.04.006>
 108. Kamiya S, Backert S. Helicobacter pylori in Human Diseases. Vol 11. Springer International Publishing; 2019.
 109. Tegtmeyer N, Backert S. Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by Helicobacter pylori. Springer International Publishing; 2017.
 110. Khan AA, Khan Z, Warnakulasuriya S. Cancer-associated toll-like receptor modulation and insinuation in infection susceptibility: association or coincidence? *Ann. Oncol.* [Internet]. 2016;27(6):984-997. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw053>
 111. Hishida A, Matsuo K, Goto Y, Hamajima N. Genetic predisposition to Helicobacter pylori-induced gastric precancerous conditions. *World J. Gastroenterol. Oncol.* [Internet]. 2010;2(10):369-79. Disponible en: <https://doi.org/10.4251/wjgo.v2.i10.369>
 112. Zhao D. et al. Single-nucleotide polymorphisms in Toll-like receptor genes are associated with the prognosis of gastric cancer and are not associated with Helicobacter pylori infection. *Infect. Genet. Evol.* [Internet]. 2019;73:384-389. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.06.005>