PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN DE GRADO PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer de estómago en pacientes mayores de veinte años que fueron atendidos en el Hospital General San Francisco de Quito durante el período enero-diciembre del año 2018

Autor: Nicolás Alfredo Sotomayor Luzuriaga
Director de Tesis: Dr. Luis Pinza.

Quito, 2020

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por ser mi fortaleza y guía durante toda mi vida y por darme el privilegio de estudiar esta noble profesión y poder servir a los necesitados a través de ella.

Agradezco a mis padres por ser parte de este sueño y a mi abuelito Jorge (+) por haberme motivado a estudiar esta carrera y enseñarme tantas cosas valiosas, a mi tía Alexandra por ser mi segunda madre.

Agradezco al personal médico del Hospital San Francisco de Quito, de una manera especial a la Dra. Lorena Cacuango, por su apertura y colaboración y al Dr. Luis Pinza, mi director, por su guía y acompañamiento durante el proceso de investigación.

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de estómago ocupa el cuarto lugar a nivel mundial dentro de los tipos de neoplasias más frecuentes y el segundo lugar en mortalidad por cáncer. La tasa de supervivencia a 5 años de las personas con cáncer de estómago es del 31 %. (Cancer.net, 2019) Es bien sabido que el cáncer se desarrolla a lo largo de años e incluso décadas a través de un proceso secuencial de carcinogénesis conocido como *Cascada de Pelayo Correa*. Según este modelo, en personas que están genéticamente predispuestas, la infección crónica por *Helicobacter pylori* puede llevar al desarrollo de lesiones premalignas siguiendo una secuencia que va de la Atrofia Gástrica hacia Metaplasia intestinal, Displasia y concluye con el Adenocarcinoma gástrico.

Objetivo: Determinar la frecuencia de lesiones precursoras de cáncer de estómago y analizar las características demográficas en los pacientes que fueron sometidos a endoscopia digestiva alta con biopsia gástrica durante el periodo enero-diciembre del año 2018 en el Hospital San Francisco de Quito.

Metodología: Estudio Descriptivo en el que se revisaron 342 resultados de biopsias de estómago en el periodo enero-diciembre de 2018. Se determinará la frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico las mismas que incluyen: Atrofia gástrica, Metaplasia intestinal y Displasia gástrica. Adicionalmente interesa categorizar a dicha población por edad, sexo, consumo de tabaco y la infección por *Helicobacter pylori.*

Resultados: El estudio incluyó a 342 individuos; de ellos, 207 fueron de sexo femenino y 135 de sexo masculino. Hubo 146 casos de atrofia gástrica, 183 casos de metaplasia intestinal y 13 casos de displasia gástrica. 309 individuos declararon no ser fumadores y 33 personas fueron fumadoras. La infección por *H. pylori* estuvo presente en 182 personas, mientras que en 160 individuos no hubo tal infección. La media de edad fue de 61,7 años, la edad mínima fue de 25 años y la máxima fue de 91 años, la mayor proporción (29,2%) de pacientes estuvo en el rango de edad de 61-70 años.

Conclusión: La población más afectada por lesiones precursoras de cáncer de estómago son las mujeres entre 51 a 60 años de edad, que no consumen tabaco y que presentan infección por *H. pylori*. La lesión más frecuente fue la Metaplasia intestinal tanto en hombres como mujeres. No se encontró relación entre el consumo de tabaco y mayor frecuencia de lesiones precursoras de cáncer de estómago.

Palabras clave: Atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia gástrica, lesiones precursoras, cáncer de estómago

ABSTRACT

Background: Gastric cancer is the fourth most frequent neoplasia worldwide and the second cause of death related with cancer. The 5-year survival rate of people with gastric cancer is 31% (Cancer.net, 2019). It is well known that cancer develops within years and decades through a sequence of changes to carcinogenesis known as *Pelayo Correa´s cascade*. According to this model, in people genetically predisposed, the *Helicobacter pylori* chronic infection leads to the development of premalignant gastric lesions following a sequence from atrophic gastritis, intestinal metaplasia and gastric dysplasia and finish with gastric adenocarcinoma.

Objective: To determine the frequency of premalignant gastric lesions and to analyze the demographic characteristics of the patients who underwent upper endoscopy with biopsy of the gastric mucosa between January-December 2018 at the San Francisco de Quito Hospital.

Methodology: Descriptive study in which 342 results of gastric biopsies were checked in the period January-December 2018. The aim is to determine the frequency of premalignant gastric lesions which include: Atrophic gastritis, intestinal metaplasia and gastric dysplasia. Also, it is necessary to classify that population by age, sex, smoking habit and *Helicobacter pylori* infection.

Results: The study included 342 patients, 207 females and 135 males. There were 146 cases of atrophic gastritis, 183 cases of intestinal metaplasia and 13 cases of gastric dysplasia. 309 individuals declared no smoking habit and 33 people declared having smoking habit. The *H. pylori* infection was observed in 182 people, meanwhile in 160 individuals there was no infection. The mean age was 61,7 years, the youngest was 25 years old and the oldest patient was 91 years old. The largest proportion (29,2%) of patients was in the range from 61 to 70 years old.

Conclusion: The most affected population of gastric premalignant lesions was women between 51 to 60 years, no smokers and with *H. pylori* infection. The most frequent lesion was Intestinal metaplasia in men as well as in women. We did not found a relation between smoking habit and a higher frequency of premalignant gastric lesions.

Key words: Atrophic gastritis, intestinal metaplasia, gastric dysplasia, premalignant lesions, gastric cancer.

ÍNDICE

Introducción 7
Justificación 11
Metodología del estudio 13
1) Pregunta de Investigación 13
2) Objetivos 13
3) Hipótesis 13

Marco teórico 14
Capítulo 1.- Lesiones premalignas de cáncer gástrico 14
1.1. Atrofia gástrica 14
1.2. Metaplasia intestinal 18
1.3. Displasia gástrica 23

Capítulo 2.- Factores de riesgo 27
2.1. Infección por *Helicobacter pylori* 27
2.2. Edad 28
2.3. Sexo 29
2.4. Consumo de Tabaco 30
2.5. Consumo de alcohol 31
2.6. Dieta 31
2.7. Antecedentes familiares 33
2.8. Nivel socio-económico y educativo 33
2.9. Sobrepeso y obesidad 34
2.10. Otros factores asociados 34

Capítulo 3.- Materiales y Métodos 36
3.1. Tipo y diseño de estudio 36
3.2. Universo y Muestra 36

3.3. Criterios de Inclusión y Exclusión 37
3.4. Recolección de datos. 37
3.5. Análisis de datos. 38
3.6. Operacionalización de variables 38
3.7. Aspectos bioéticos. 40

Capítulo 4.- Análisis y Resultados 41
4.1. Análisis Univariado 41
4.2. Análisis Bivariado 44

Capítulo 5.- Discusión 57

Capítulo 6.- Conclusiones y recomendaciones 59
6.1. Conclusiones 59
6.2. Recomendaciones 60
6.3. Limitaciones 61

Bibliografía. – 62

Introducción

El cáncer de estómago ocupa el cuarto lugar a nivel mundial dentro de los tipos de neoplasias más frecuentes y el segundo lugar en mortalidad por cáncer. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, para el año 2015 se reportaron alrededor de 754.000 muertes sólo por Cáncer gástrico en todo el mundo. (OMS, 2018)

Lamentablemente gran parte de los casos de cáncer gástrico es detectado en etapa terminal y con muy pocas posibilidades de sobrevivir. La tasa de supervivencia a 5 años de las personas con cáncer de estómago es del 31 %. (Cancer.net, 2019) Sin embargo, es bien sabido de que el cáncer se desarrolla a lo largo de años e incluso décadas a través de un proceso secuencial de carcinogénesis conocido como *Cascada de Pelayo Correa*. Esta describe una serie de lesiones histológicas que preceden al desarrollo del Cáncer gástrico de tipo Intestinal. El modelo que fue desarrollado en 1975 es actualmente aceptado a nivel mundial. Según este modelo, todo comienza con cambios de la mucosa gástrica ocasionados por la infección por *Helicobacter pylori,* un bacilo gramnegativo en forma de hélice. Esto ocasiona Gastritis no atrófica que puede resolverse si se erradica a la bacteria de forma oportuna. (Chapelle, y otros, 2019). En personas que están genéticamente predispuestas, la infección crónica puede tomar el camino hacia las lesiones premalignas siguiendo una secuencia que va de la Atrofia Gástrica hacia Metaplasia intestinal, Displasia y concluye con el Adenocarcinoma gástrico.

El cáncer gástrico, al igual que todos los tipos de cáncer, está asociado tanto a factores genéticos como ambientales. Dentro de estos últimos se encuentran el alto consumo de sal, alimentos salados o ahumados como carnes o pescados, poco consumo de frutas y vegetales, consumo de alcohol y tabaco, baja actividad física, obesidad y exposición a radiación. (Chacaltana, Soriano, & Frisancho, 2012) Un estudio realizado en Irán en el año 2015 encontró que la edad, el sexo masculino y la infección por *Helicobacter pylori* tenían una asociación estadísticamente significativa con hallazgos patológicos en la Endoscopía. (Ajdarkosh, y otros, 2015). La infección por *Helicobacter pylori* es una condición que es casi totalmente necesaria para el desarrollo de cualquier lesión premaligna. Un estudio realizado en la zona andina de Colombia demuestra infección por

H.pylori en 73,5% de pacientes con gastritis atrófica, 52% en Metaplasia Intestinal y 100% en Displasia leve. (Bedoya, y otros, 2012) Esta bacteria es la encargada de producir un estado de inflamación crónica de la mucosa gástrica que, en aquellos pacientes que tienen predisposición genética o que son infectados por la cepa *CagA*, conllevará al desarrollo progresivo de las lesiones que terminan en cáncer gástrico.

La Gastritis atrófica es la primera de las lesiones premalignas de cáncer gástrico y consiste en la desaparición del epitelio glandular del estómago lo cual propicia un ambiente favorable para la proliferación bacteriana de *H. pylori* puesto que disminuye la acidez propia del estómago sano. Esta lesión se diagnostica principalmente mediante el estudio endoscópico y el análisis histológico de las biopsias, pero recientemente se ha desarrollado un nuevo método serológico que consiste en medir los niveles de Pepsinógeno en sangre. Esta es una enzima producida exclusivamente en glándulas de la mucosa gástrica y se utiliza como un marcador del estado de la mucosa gástrica. Las ventajas de este método son: costo menor al de una endoscopia, no necesita personal especializado, es un parámetro más objetivo para analizar puesto que utiliza valores numéricos, no requiere ayuno y puede ser realizado en pacientes embarazadas. En un estudio realizado en Corea en el año 2014 se pudo demostrar que a medida que avanza la atrofia gástrica, los valores de pepsinógeno van disminuyendo y que tanto el diagnóstico serológico como endoscópico e histológico muestran una adecuada correlación entre sí lo que sugiere que este puede ser utilizado como un marcador confiable al momento de establecer el diagnóstico de Gastritis atrófica. (Lee, Kim, Lee, & Oh, 2014)

Por otro lado, la Metaplasia se define como un cambio adaptativo del epitelio en el que hay un reemplazo de un tipo de células diferenciadas con otro tipo de células maduras bien diferenciadas pero que normalmente no se encuentran en ese tejido, en otras palabras, son células “ajenas”. (Giroux & Rustgi, 2017). En el caso de la Metaplasia intestinal que tiene lugar en la mucosa gástrica, ocurre que las células parietales mueren y son reemplazadas por células epiteliales intestinales. La Metaplasia intestinal suele ser subdividida en dos tipos: la *Metaplasia Completa* hace referencia a que la mucosa gástrica ha cambiado de características y que ahora posee un epitelio similar al que se observa en el intestino delgado que inclusive posee el característico Borde en cepillo. Y la *Incompleta* que es aquella en la cual la mucosa gástrica tiene la apariencia del colon. Esta última se

relaciona con un riesgo mayor de progresión a Displasia y a cáncer gástrico. (González, y otros, 2015). Por lo tanto, se podría decir que con la detección oportuna de estas lesiones se podría evitar el desarrollo del cáncer. Sin embargo, en la actualidad se conoce que esto no es totalmente cierto, en un meta-análisis llevado a cabo en el año 2015 se investigó la efectividad de la erradicación de *H. pylori* en pacientes diagnosticados con alguna de las lesiones premalignas de cáncer gástrico; se llegó a la conclusión de que la erradicación de la bacteria era beneficiosa para aquellos pacientes con gastritis atrófica o estados anteriores, no así en los pacientes que tenían Metaplasia intestinal o Displasia. (Chen, Wang, Li, & Zhou, 2015) Los resultados de dicha investigación sugieren que la presencia de Metaplasia intestinal es un punto de "no retorno" para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y que estos pacientes no se beneficiarían de la erradicación de la bacteria (Watari, y otros, 2014).
La literatura menciona que conforme avanza la lesión existe mayor riesgo de desarrollar cáncer; en un estudio realizado en población sueca en el año 2015 se comprobó que el riesgo aumenta conforme progresa la severidad de las lesiones con un hazard ratio tan alto como 10.9 (95%confiabilidad IC.7.7-15.4) para la Displasia gástrica versus mucosa normal. (Song, y otros, 2015)

Por otro lado, respecto a la displasia gástrica, que es el paso previo al cáncer gástrico, la literatura menciona que en los casos de displasia severa es poco probable su regresión y que, por el contrario, un 50-60% de los casos progresa a carcinoma invasivo. (Weledji, 2018)

El cáncer gástrico se divide en dos tipos histológicos: Intestinal y Difuso. La mayoría de los adenocarcinomas gástricos son de tipo intestinal, el cual sigue el camino de la *cascada de Correa*. Esta cascada de acontecimientos es la encargada del progreso desde una lesión premaligna relativamente inofensiva hasta el establecimiento del tumor propiamente dicho. La importancia de esta división histológica es que su identificación ayuda a establecer un tratamiento y pronóstico adecuados e individualizados para cada caso en particular. El tumor de tipo difuso es mucho más agresivo que el intestinal y por lo tanto conlleva un peor pronóstico.

A pesar de que el cáncer de estómago continúa siendo una causa importante de muerte en los países subdesarrollados, en los últimos 50 años ha experimentado una importante disminución de casos, el menor uso de sal como medio para preservar los alimentos, así

como la mayor disponibilidad de vegetales y frutas frescas y una menor prevalencia de infección por *H. pylori* han contribuido a que se dé esta reducción significativa. (Correa & Piazuelo, 2012)

Justificación

A pesar de que actualmente ha bajado la incidencia de cáncer de estómago debido a un mayor acceso a servicios de salud y mejores condiciones de vida, sigue siendo una causa importante de morbi-mortalidad. Lo penoso de esta patología es que suele descubrirse cuando se encuentra en etapas muy avanzadas y por lo tanto difíciles de lograr una resolución satisfactoria. El conocimiento de la secuencia de eventos que ocurren hasta que se desarrolla el cáncer supone un arma que el médico puede utilizar con la finalidad de realizar una detección precoz en aquellos pacientes con factores de riesgo y con antecedentes familiares a través de la realización de procedimientos tales como la Endoscopia digestiva alta o nuevos métodos como la determinación de cepas de *H. pylori* productoras de Toxina *Cag A*, cuya presencia se ha demostrado ser un factor de riesgo muy importante para la carcinogénesis.

La importancia de realizar investigaciones en este campo está en conocer las características demográficas de la población en riesgo con la finalidad de poder mejorar la calidad de atención sanitaria y direccionar de una manera científica la realización de procedimientos de detección oportuna en aquella población con mayor riesgo. Con esto se podría mejorar la utilización de los recursos y colaborar en la creación de estrategias hospitalarias para realizar un tamizaje endoscópico en las personas que tengan antecedentes familiares de cáncer gástrico o con factores de riesgo conocidos para su desarrollo tales como el consumo de alcohol y tabaco.

Dependiendo del grado de afectación de la mucosa y de la lesión encontrada se sabe que el riesgo de progresión a cáncer gástrico es mayor en pacientes con Metaplasia intestinal Incompleta, aquellos que involucren el cuerpo y antro gástrico, pacientes con familiares de primer grado que hayan padecido cáncer gástrico, y pacientes cuya extensión de la Metaplasia intestinal ocupe más del 20% de la mucosa gástrica. (Akbari, Tabrizi, Kardeh, & Lankarani, 2019). En estos pacientes la estrategia sería realizar una endoscopia anualmente para controlar el avance sumado al tratamiento erradicador de *H. pylori* que ha demostrado ser eficaz. En el resto de pacientes es suficiente con realizar un control cada 2 o 3 años. (Pimentel, Libanio, Marcos, Areia, & Leja, 2019).

Adicionalmente, es bien conocido que el riesgo de padecer cáncer gástrico aumenta en aproximadamente un 50-250% en aquellos individuos con historia familiar de cáncer gástrico. (Song, y otros, 2017) Se ha observado que, de todos los casos de cáncer, un 10% tienen agregación familiar, es decir, que un familiar cercano también tuvo la enfermedad. La explicación más aceptada es que en el núcleo familiar no solo se comparten los genes, sino que estas personas se encuentran expuestas a los mismos factores de riesgo que el paciente con cáncer de estómago, tales como la infección por *H. pylori*, exposición a humo de tabaco, alcohol, dieta rica en sal y bajo consumo de vegetales y frutas.

Todo esto implica que el tratamiento no es exclusivamente para el paciente en cuestión, sino que a la larga el cambio de estilo de vida que se busca, involucre también a la familia con la finalidad de que todos sean más saludables y reduzcan el riesgo colectivo de padecer esta enfermedad.

Por estas razones, el presente trabajo investigativo pretende servir de incentivo al personal médico a continuar realizando investigaciones más profundas en la población en riesgo con la finalidad de poder crear un sistema integral de detección oportuna de las lesiones precursoras de cáncer gástrico desde la atención primaria de salud propendiendo a su tratamiento eficaz y así poder evitar que llegue a desarrollarse una neoplasia.

De igual manera al conocer las cifras reales de la frecuencia de estas lesiones se podría facilitar el seguimiento de estos pacientes sobre todo aquellos que posean factores de riesgo o dependiendo de las características demográficas que se obtengan como resultado de la investigación propuesta.

Metodología del estudio

1) PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer de estómago en pacientes mayores de veinte años que fueron atendidos en el Hospital General San Francisco de Quito durante el período enero-diciembre del año 2018?

2) OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de lesiones precursoras de cáncer de estómago y analizar las características demográficas en los pacientes que fueron sometidos a endoscopia digestiva alta con biopsia gástrica durante el periodo enero-diciembre del año 2018 en el Hospital San Francisco de Quito.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

i. Caracterizar a los pacientes que fueron diagnosticados con alguna lesión precursora de cáncer de estómago en el periodo enero-diciembre del 2018.

ii. Determinar si hay alguna asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico.

iii. Comprobar la asociación entre la infección por *Helicobacter pylori* y la presencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico.

3) HIPÓTESIS

- La mayoría de pacientes con alguna de las lesiones precursoras de cáncer gástrico son hombres mayores de 60 años y fumadores.

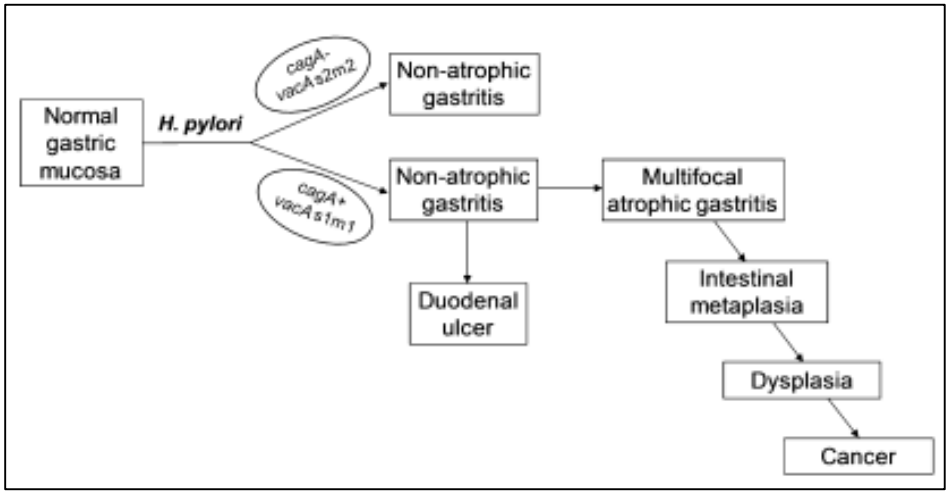
- La presencia de infección por *Helicobacter pylori* es una condición necesaria para el desarrollo de cualquiera de las lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Marco teórico

Capítulo 1.- Lesiones premalignas de cáncer gástrico

El cáncer gástrico se desarrolla a lo largo de varios años y es precedido por un proceso de carcinogénesis que conlleva varios pasos sucesivos además de que implica factores tanto genéticos como ambientales. En el año 1975 los investigadores *Correa y Piazuelo* propusieron un modelo que actualmente se conoce como Cascada de Correa, la cual consiste en el desarrollo sucesivo de una serie de lesiones histológicas en cadena y que tienen como punto final el adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal.

Fig. 1.- Cascada de Correa



Fuente: (Correa & Piazuelo, 2012)

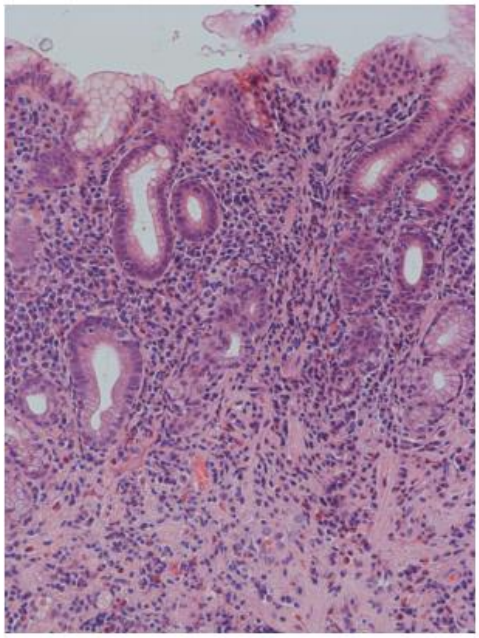
1.1. Atrofia gástrica

La atrofia gástrica o gastritis atrófica, constituye el primer paso de la carcinogénesis. Se trata de una entidad histopatológica que por lo común cursa de manera asintomática. Se define como la pérdida del tejido glandular normal presente en la mucosa del estómago que deviene como resultado de un largo proceso inflamatorio y que resulta de la infección por Helicobacter pylori, así como la interacción de factores genéticos y ambientales.

La tasa de progresión de Gastritis atrófica hacia Cáncer gástrico ha sido muy variable en diferentes estudios clínicos; sin embargo, podría establecerse que la tasa de progresión es entorno al 2% en un periodo de seguimiento de 1-16 años. (Lahner, Esposito, Galli, & Annibale, 2015). Así mismo, en un meta-análisis publicado en el año 2019 que incluyó 68 artículos originales, se encontró una tasa de incidencia de progresión hacia Adenocarcinoma gástrico de 1,24 casos por 1.000 personas-año. La proporción de regresión de pacientes con Gastritis atrófica fue de 32,23% y la proporción de persistencia fue de 38,83 % (Akbari, Tabrizi, Kardeh, & Lankarani, 2019). Esto quiere decir que aproximadamente un tercio de los pacientes que son diagnosticados con Gastritis atrófica presenta regresión de la lesión hacia la normalidad.

La colonización bacteriana por H. pylori tiene un fuerte efecto inflamatorio a nivel de la mucosa que se identifica en el estudio histológico de los tejidos obtenidos mediante endoscopia y que se caracteriza por la presencia de infiltrado polimorfonuclear en la lámina propia, así como células mononucleares, sobre todo linfocitos. El término "gastritis activa" se utiliza en estos casos para denotar la presencia de neutrófilos, lo cual es un marcador fidedigno de la infección por *H. pylori*. (Correa & Piazuelo, 2013)

Fig.2.- Gastritis atrófica multifocal



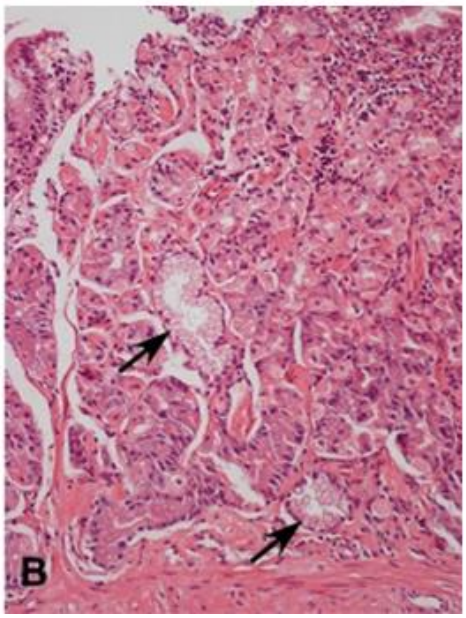
Mucosa antral con marcado infiltrado mononuclear en la lámina propia, se aprecia pérdida glandular y reemplazo por tejido fibroso.

Fuente: (Correa & Piazuelo, 2012)

Este proceso de pérdida glandular viene seguido de fibrosis de la lámina propia. Todo esto ocasiona que el pH del estómago aumente debido a la disminución en la secreción de ácido clorhídrico por las glándulas oxínticas de la mucosa. Esto facilita la proliferación bacteriana las cuales a su vez secretan factores carcinogénicos nocivos para la mucosa. Una característica importante de la atrofia gástrica es la hiposecreción de Pepsinógeno I, el cual es un buen indicador del grado de atrofia y que puede ser medido en sangre. Esta enzima es secretada por las glándulas oxínticas y su descenso en sangre constituye un marcador confiable de la atrofia gástrica que va disminuyendo conforme esta avanza. Por otro lado, el estado de inflamación crónica y de proliferación celular estimula la secreción de Pepsinógeno II por el tejido foveolar glandular en el antro y cuerpo gástrico. En un estudio realizado en China en el año 2017 se demostró que el nivel de Pepsinógeno I era inversamente proporcional al estadío de atrofia gástrica según el sistema OLGA/OLGIM, especialmente para los estadíos III y IV donde el nivel de Pepsinógeno I era inferior que en otros estadíos de menor riesgo. (Wang, y otros, 2017)

El antro pilórico es la zona que se ve afectada más tempranamente por la atrofia gástrica debido a que es la primera zona colonizada por *H. pylori*. A partir de esta primera área de infección localizada, la bacteria es capaz de avanzar hacia proximal en dirección al cuerpo gástrico favorecida por la disminución en la secreción ácida ocasionada por el consumo frecuente de Inhibidores de la bomba de protones. La colonización y el proceso inflamatorio subsecuente en la mucosa del cuerpo gástrico resultan en la pérdida de células parietales y principales las cuales son reemplazadas por células con fenotipo similar a las de la mucosa antral; un proceso que se denomina *Metaplasia pseudopilórica*.

Fig.3.- Metaplasia pseudopilórica



Mucosa del cuerpo gástrico con Metaplasia pseudopilórica.
Se observan dos focos con pérdida de células parietales y principales, reemplazados por epitelio con fenotipo antropilórico (flechas).

Fuente: (Correa & Piazuelo, 2013)

En este proceso de Metaplasia pseudopilórica el número de glándulas gástricas muchas veces puede no estar reducido, no obstante, la pérdida del epitelio glandular original se considera un cambio atrófico y por lo tanto debe tenerse en cuenta al momento de realizar un diagnóstico adecuado.

Actualmente se sabe también que estas alteraciones histológicas pueden tener un origen autoinmune, es decir, un proceso mediado por el sistema inmune diferente al de la inflamación causada por *H. pylori* y dirigido específicamente a las células parietales de la mucosa gástrica, un proceso denominado *Gastritis autoinmune.* Sin embargo, no existen al momento criterios aceptados mundialmente para distinguir esta entidad de la Gastritis atrófica multifocal ocasionada por la infección de *H. pylori*. Tradicionalmente se han utilizado como características de la Gastritis autoinmune a la presencia de anticuerpos contra las células parietales y el Factor intrínseco; la presencia de células tipo enterocromafin y la ausencia de infección activa por *H. pylori*, sin embargo, todos estos hallazgos se han encontrado en proporciones similares tanto en pacientes con gastritis

autoinmune y gastritis crónica atrófica mediada por *H. pylori*. (Rodríguez, y otros, 2018). Por tal motivo realmente no se puede hacer una diferencia estricta entre una entidad y otra ya que por lo común son patologías con características parecidas que se solapan entre sí.

- Sintomatología. – la presentación clínica de esta primera entidad en la cascada de Correa es diversa y a menudo inespecífica por lo que no siempre es detectada a tiempo. Sin embargo, debido a las características propias de su fisiopatología, una primera señal de su presencia puede ser el desarrollo de Anemia por déficit de Vitamina B12. Esto debido a que la atrofia gástrica disminuye la producción de ácido gástrico y factor intrínseco, esenciales para la absorción de la Vitamina B12, lo cual deviene en Anemia megaloblástica.

  De igual forma puede encontrarse Anemia ferropénica debido a que muchas veces existen microerosiones en la mucosa gástrica que ocasionan pérdida sanguínea en pequeñas cantidades, pero de manera crónica y oculta. Así mismo, la absorción de Hierro se dificulta por la presencia de los bacilos de *H. pylori* que compiten para la obtención de Hierro que asegura su supervivencia.

  En cuanto a síntomas gastrointestinales, típicamente se ha creído que es una entidad silente, es decir, que no causa sintomatología a nivel gástrico. Sin embargo, se sabe que existen manifestaciones gástricas en un grupo no despreciable de la población. Se ha reportado que el ardor epigástrico se encuentra en un 24% y regurgitación en 12% de pacientes. Otros síntomas frecuentes suelen ser sensación de plenitud posprandial y saciedad temprana en 7,1% y 10,1%, respectivamente. (Rodríguez, y otros, 2018)

1.2. Metaplasia intestinal

El siguiente paso en la cascada de carcinogénesis del estómago es la Metaplasia intestinal. Esta lesión se define como un cambio adaptativo potencialmente reversible en el cual existe reemplazo del tejido normal por un tipo de tejido igualmente bien diferenciado pero que normalmente no se encuentra en esta localización. Representa un cambio fenotípico desde un epitelio gástrico normal hacia un tejido de fenotipo intestinal. (Correa & Piazuelo, 2013) Esta Metaplasia surge como resultado de una exposición prolongada a

estímulos que en situaciones normales no están presentes y para los cuales el tejido no está preparado, es decir, es una adaptación del tejido expuesto a estímulos nocivos de manera prolongada. En el caso del tejido estomacal varios pueden ser los estímulos nocivos que ocasionan este cambio entre más importantes están el consumo de tabaco, alcohol, la infección por *H. pylori* y los cambios persistentes de pH.

No se sabe con certeza si el tejido puede regresar a su estado original una vez que el estímulo nocivo cesa. En un meta-análisis llevado a cabo en el año 2015 se investigó la efectividad de la erradicación de *H. pylori* en pacientes diagnosticados con alguna de las lesiones premalignas de cáncer gástrico; se llegó a la conclusión de que la erradicación de la bacteria era beneficiosa para aquellos pacientes con gastritis atrófica o estados anteriores, no así en los pacientes que tenían Metaplasia intestinal o Displasia. (Chen, Wang, Li, & Zhou, 2015). Por lo tanto, esto sugiere que la Metaplasia intestinal es una lesión irreversible y a pesar del tratamiento erradicador para *H. pylori*, el paciente no se beneficiaría del mismo.

Una característica importante de la Metaplasia intestinal es que se presenta con mayor frecuencia en la curvatura menor del estómago y como resultado de la coalescencia de diferentes focos de atrofia gástrica, no obstante, puede encontrarse en cualquier lugar de la mucosa gástrica. La Metaplasia intestinal a su vez puede ser de dos tipos distintos: Completa, aquella que remeda el epitelio del intestino delgado; y la Metaplasia Incompleta, que presenta un fenotipo similar al epitelio colónico.

Los datos epidemiológicos sugieren que la prevalencia de Metaplasia intestinal es de aproximadamente un 7%, afecta por igual a hombres y a mujeres y su prevalencia incrementa junto con la edad. (Gomez & Wang, 2014) Sin embargo, los datos pueden variar mucho de una población a otra, sobretodo dependiendo de la prevalencia de infección por *H. pylori.* Así mismo el riesgo se incrementa en caso de tener un familiar de primer grado con antecedente cáncer gástrico. En un meta-análisis publicado en el año 2010 se encontró que aquellos pacientes con familiares de primer grado diagnosticados con cáncer de estómago presentaban mayor probabilidad de desarrollar Metaplasia intestinal, con un *odds ratio* de 1,98 (95%, IC: 1,76-2,88), lo que una vez más deja al descubierto la gran carga genética que tiene esta patología. (Rokkas, Sechopoulos, Pistiolas, Margantinis,

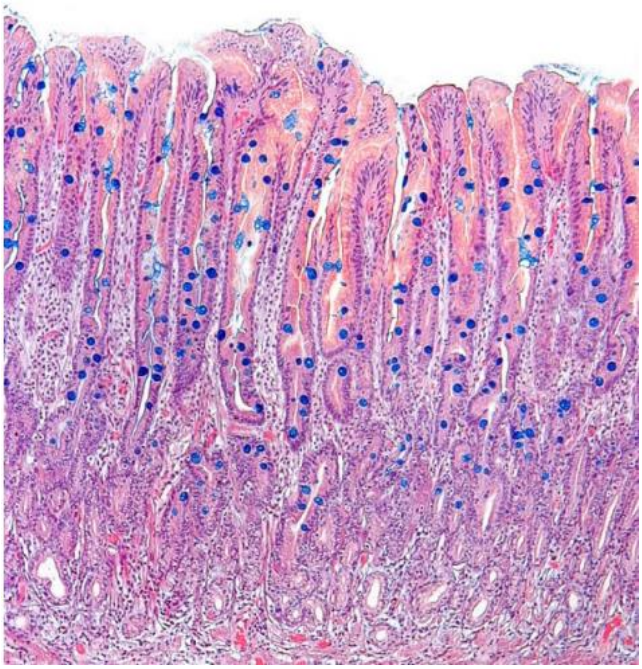
& Koukoulis, 2010) Adicionalmente, en un estudio realizado en Japón se encontró que existe un Riesgo relativo de 6,4 de progresión de Metaplasia intestinal hacia Adenocarcinoma gástrico luego de un seguimiento por 7,8 años. (Uemura, y otros, 2001) Sin embargo, la literatura no es totalmente concluyente puesto que existen datos diversos que sugieren que hay una progresión tan amplia como del 0-10% por año. (de Vries & Kuipers, 2007) Este riesgo de progresión en la mayoría de casos es proporcional a la extensión de la Metaplasia y no tanto en cuanto a su tipo. Por tanto, es más probable que una Metaplasia Intestinal extensa, que involucre al antro y cuerpo gástrico tenga mayor riesgo de convertirse en Adenocarcinoma que aquella Metaplasia localizada solo en un sitio específico de la mucosa gástrica. En este sentido las Guías europeas recomiendan que, en lugar de tipificar a la Metaplasia, se investigue su extensión a través de la obtención de 12 especímenes de biopsia gástrica. Así, en caso de obtener Metaplasia intestinal en 4 o más de las muestras se cataloga como Metaplasia intestinal extensa y la determinación del subtipo de Metaplasia se vuelve innecesaria porque el paciente debe considerarse en riesgo de Adenocarcinoma gástrico sin importar el tipo de Metaplasia que presenta. (González, y otros, 2015). No obstante, en la práctica clínica, es poco común que se obtengan tantas biopsias en un estudio endoscópico típico y más bien se opta por realizar la tipificación de la Metaplasia.

En la mayoría de casos, cuando se obtiene un resultado de Metaplasia intestinal incompleta, esto sugiere que han tenido lugar cambios metaplásicos extensos y por consiguiente se consideran de alto riesgo. Un estudio llevado a cabo en España en el cual se realizó un seguimiento de 12 años a 24 pacientes que presentaron adenocarcinoma gástrico, se encontró que, de ellos, 15 pacientes presentaron Metaplasia intestinal incompleta al inicio del estudio, 8 pacientes tenían Metaplasia intestinal completa y 1 presentaba Gastritis crónica atrófica. También se obtuvo que la tasa de incidencia para adenocarcinoma gástrico era de 5,76 por 1000 personas/año para aquellos con Metaplasia incompleta y 2,76 por 1000 personas/año para los pacientes con Metaplasia completa. Igualmente se obtuvo un *hazard ratio* (HR) de progresión hacia Adenocarcinoma gástrico de 2.57 (95% IC: 1.06-6.26). (González, y otros, 2015)

Como se mencionó anteriormente la Metaplasia intestinal puede clasificarse en dos tipos, según el fenotipo del epitelio al que se asemeja.

La Metaplasia intestinal Tipo I, también denominada Completa, es aquella que presenta un fenotipo semejante al del epitelio del intestino delgado. Consiste en la presencia de enterocitos maduros con el típico "borde en cepillo", células de Paneth y células caliciformes. Este subtipo es el más frecuente pudiendo estar presente en hasta el 73% de las biopsias que presentan Metaplasia. (Yakirevich & Resnick, 2013)

Fig.4.- Metaplasia intestinal tipo I o Completa.



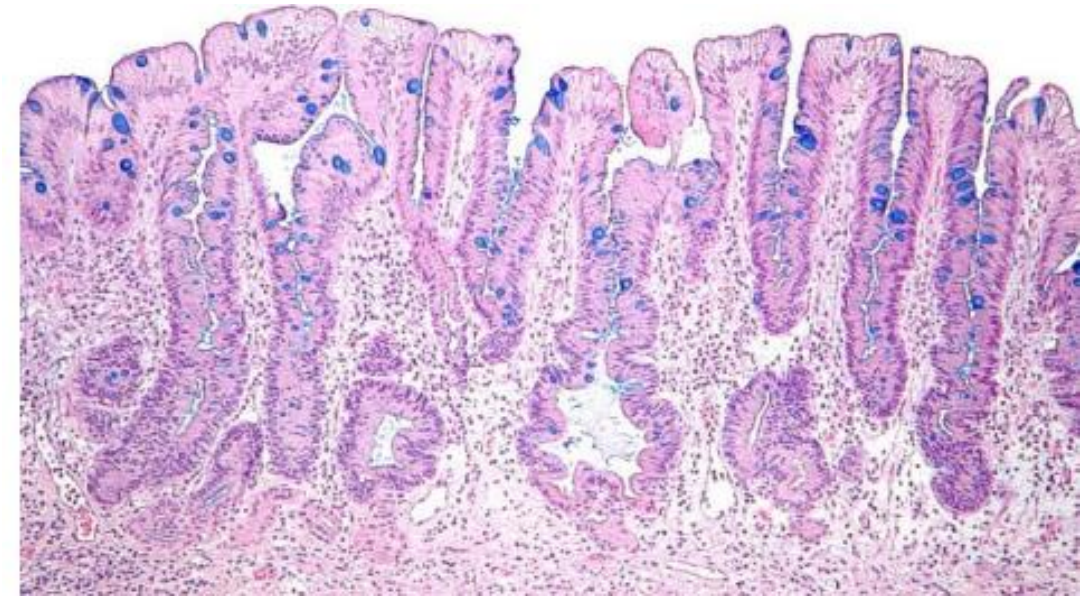
Se observan enterocitos maduros, gran cantidad de células caliciformes y presencia del borde en cepillo característico del epitelio del intestino delgado.

Fuente: (Sanz, Blasco, Arrinda, & Olmedilla, 2005)

La Metaplasia intestinal tipo II o también llamada Metaplasia incompleta, es aquella que tiene un fenotipo similar al del epitelio del Colon. Se caracteriza por presentar células absortivas en poca cantidad o ausentes, células caliciformes en cantidad menor a la

encontrada en la Metaplasia tipo I y la presencia de células columnares intermedias en estadios distintos de diferenciación. (Yakirevich & Resnick, 2013)

Fig.5.- Metaplasia intestinal Tipo II o Incompleta.



Epitelio con fenotipo colónico con ausencia del borde en cepillo y células caliciformes en poca cantidad.

Fuente: (Sanz, Blasco, Arrinda, & Olmedilla, 2005)

- Sintomatología. - Casi la totalidad de los pacientes que presentan Metaplasia intestinal en el estudio histopatológico no reporta ningún síntoma. Sin embargo, en algunos casos puede haber síntomas inespecíficos de dispepsia.

1.3. Displasia gástrica

También denominada Neoplasia intraepitelial o Neoplasia no invasiva, es un término que se refiere a cambios estructurales y citológicos anormales que tienen lugar en la mucosa gástrica y que se consideran un paso intermedio entre el tejido no neoplásico y la neoplasia invasiva propiamente dicha, es decir, es el paso previo al adenocarcinoma gástrico. (Correa & Piazuelo, 2013)

En términos generales la displasia se refiere a un crecimiento y reproducción de células anormales, es decir, difieren a las células habituales del tejido en tamaño, forma y apariencia, otorgándole propiedades diferentes y sobre todo la capacidad de convertirse en células invasoras malignas. (O`Toole, 2013) En este sentido, estas células podrían catalogarse como *Neoplásicas* en el sentido de que tienen la capacidad genotípica y fenotípica de invadir tejidos a futuro fuera del epitelio, es aquí donde radica la diferencia primordial con el Adenocarcinoma gástrico establecido, pues este último ya ha invadido más allá de la lámina propia, lo que le convierte en *Neoplasia invasora.*

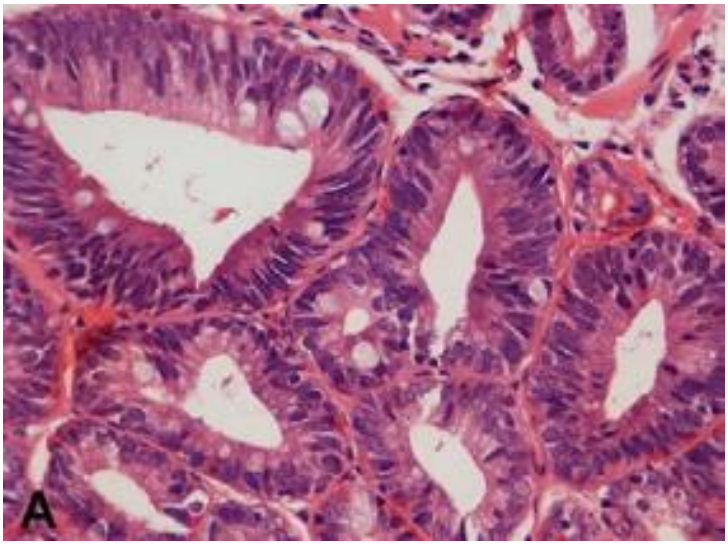
La prevalencia de esta lesión depende mucho del área geográfica, sin embargo, se sabe que en países occidentales existe una prevalencia entre 0,5% hasta 3,75%; en cambio, en regiones con alta incidencia de adenocarcinoma gástrica tales como China o Colombia se reporta una prevalencia de 9-20% de Displasia gástrica. Los pacientes son la mayoría de sexo masculino y presentan esta lesión aproximadamente 10 años antes que los pacientes con cáncer gástrico. Esta lesión puede observarse en cualquier zona de la mucosa gástrica, sin embargo, la gran mayoría se encuentra en la mucosa antral. (Sung, 2016)

Se ha encontrado que los pacientes diagnosticados con Displasia de bajo grado presentan regresión de la lesión en un 38% al 75% de los casos, persiste en 19-50% y progresan hacia Displasia de Alto grado en 0-9% de los casos. En el ámbito de los estudios endoscópicos e histopatológicos, se sabe que un predictor de progresión hacia Displasia de alto grado y hacia cáncer son: una lesión de 2cm o más y la observación de una lesión con depresión en el estudio endoscópico (Yakirevich & Resnick, 2013).

Existen tres parámetros que caracterizan a este tejido displásico, son: 1) atipia epitelial, 2) diferenciación epitelial anormal, y 3) mucosa con arquitectura distorsionada. (Rugge, Chukov, Pasechnikov, Nitti, & Graham, 2010) Según estos parámetros, la Displasia gástrica puede ser subdividida en dos tipos: de bajo y de alto grado.

La Displasia de bajo grado se caracteriza por células con forma alargada, que rodean a las glándulas, presencia de atipia celular leve, con núcleos grandes, pseudoestratificados e hipercromáticos conservando su polaridad. Este epitelio displásico presenta pérdida del estroma interglandular y existe poca o nula secreción de mucina.

Fig.6.- Displasia de bajo grado.



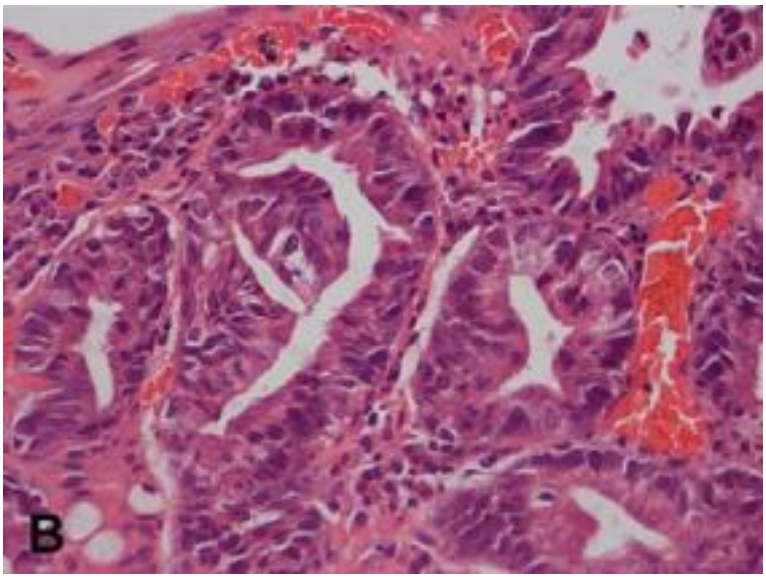
Se observan estructuras glandulares tubulares rodeadas por células columnares con núcleos hipercromáticos pseudoestratificados que mantienen su polaridad basal.

Fuente: (Correa & Piazuelo, 2013)

Por otra parte, la Displasia de Alto grado se caracteriza por presentar una arquitectura totalmente alterada, marcada atipia celular, con núcleos totalmente desorganizados, con pérdida de la polaridad, hipercromáticos, pseudoestratificados usualmente con una forma alargada, similar a un cigarro. Existe relación núcleo-citoplasma elevada, nucléolos prominentes y actividad mitótica muy intensa. También se observan estructuras glandulares

irregulares alargadas, con presencia de ramificaciones. No hay invasión del estroma y la secreción de mucina es nula.

Fig.7.- Displasia de alto grado.



Se aprecian estructuras glandulares irregulares con ramificaciones intraluminales. El epitelio displásico muestra núcleos grandes, irregulares, con pérdida de polaridad.

Fuente: (Correa & Piazuelo, 2013)

La tasa de progresión de Displasia de alto grado hacia Adenocarcinoma gástrico ha sido reportada entre el 60% hasta el 85% de los pacientes dentro de un intervalo promedio de 4 a 48 meses desde su diagnóstico inicial. En estudios recientes también se ha encontrado que aproximadamente un 25% de pacientes con displasia gástrica recibían, después de1 año, un diagnóstico de Cáncer gástrico, confirmando así el alto riesgo de progresión a malignidad de estos pacientes. (Sung, 2016). Otros datos reportan que la Displasia gástrica sufre regresión en 0-16% de casos, persiste en 14-58% y progresa hacia adenocarcinoma en 10% al 100% de casos. (Srivastava & Lauwers, 2008)

- Sintomatología. – Al igual que se ha mencionado anteriormente, la sintomatología de estas lesiones precursoras de cáncer gástrico es por lo común muy inespecífica, sin embargo, en un porcentaje bajo, los pacientes suelen presentar síntomas inespecíficos de dispepsia como ardor epigástrico o flatulencia.

Capítulo 2.- Factores de riesgo

2.1.Infección por *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori es una bacteria Gram-negativa en forma de espiral, tienen una diversidad genética muy importante que le otorga cualidades especiales para la colonización de la mucosa gástrica. Uno de estos factores genéticos que ha cobrado especial relevancia en los últimos años es la Isla de patogenicidad CAG, una secuencia de ADN que se ha encontrado en aproximadamente el 70% de las cepas de *H. pylori* en Europa y Norteamérica. (International Agency for Research on Cancer, 2012). Este es uno de los factores de virulencia más importantes que posee la bacteria. Este gen *cag* codifica la proteína *Cag-A* que es traslocada hacia la membrana bacteriana luego de que esta se une a la célula hospedadora y luego de ingresar provoca la activación de una serie de secuencias génicas y cambios morfológicos celulares que se asocian con aumento de la migración celular y aumento de la proliferación de células epiteliales lo que se evidencia como uno de los primeros signos que conducen a la carcinogénesis. Adicionalmente, estas cepas *CagA*-positivas producen una respuesta inflamatoria mucho más agresiva en la mucosa gástrica.

La prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* a nivel mundial es cercana al 50% de la población a pesar de que existen importantes diferencias respecto de una región a otra. Una revisión sistemática publicada en el año 2014 reportó una prevalencia de alrededor del 70% en personas de una edad promedio de 60 años en Asia, América central y América del Sur, mostrando una tendencia decreciente. (Peleteiro, Bastos, Ferro, & Lunet, 2014)

Como se ha mencionado, este es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, estudios actuales estiman que está presente en aproximadamente en 94,6% de casos de Cáncer gástrico “no-cardial” dando un Riesgo relativo de 17.0. Por tanto, podría decirse entonces que la infección por *Helicobacter pylori* es casi con certeza una condición sin la cual no se puede dar el desarrollo del Cáncer gástrico. (Young, Forman, Agung, Yamaoka, & Crabtree, 2018)

Esta infección es también el principal factor causante de las lesiones precursoras de cáncer gástrico. Un estudio realizado en la zona andina de Colombia demuestra infección

por *H.pylori* en 73,5% de pacientes con gastritis atrófica, 52% en Metaplasia intestinal y 100% en Displasia leve. (Bedoya, y otros, 2012).

Generalmente la infección se adquiere en la infancia y está muy relacionado con ambientes de baja escolaridad, pobreza, hacinamiento y malas condiciones sanitarias lo cual favorece el contacto persona-persona y por consiguiente su transmisión, que principalmente se da por contacto con agua contaminada con heces. Adicionalmente, también se ha encontrado ADN de *H. pylori* en la saliva de pacientes infectados, así como también en la placa dental de estos individuos haciendo posible de esta manera la transmisión oral-oral al compartir alimentos o utensilios de cocina. Existe también la posibilidad de una Infección iatrogénica a través del Endoscopio, es decir, el equipo utilizado para procedimientos de endoscopia digestiva alta, cuando este no se limpia y desinfecta de manera correcta luego de cada procedimiento.

2.2.Edad

El riesgo de desarrollo de lesiones premalignas tiene que ver mucho tanto con la infección por *H. pylori* como con la edad. Se sabe por ejemplo que, en una gran mayoría de casos, la infección se adquiere en la infancia y que dura toda la vida a menos que se dé un tratamiento erradicador. Esta inflamación prolongada de la mucosa gástrica es la encargada del desarrollo ulterior de las lesiones precursoras de cáncer, es así que conforme avanza la edad estas aumentan su prevalencia y su gravedad. Un estudio realizado en Francia y publicado en el año 2019 demuestra que la edad promedio al diagnóstico de Displasia gástrica era más alta (72,8 años) que en pacientes sin Displasia. Así mismo se encontró un aumento significativo de la edad junto con empeoramiento de las lesiones premalignas: 58,3 años para Atrofia gástrica; 69,3 años para pacientes con Metaplasia intestinal; 71,9 años en pacientes con Displasia de bajo grado; y 77,5 años para el grupo con Displasia de alto grado. (Chapelle, y otros, 2019). Así mismo, otro estudio realizado en el año 2011 encontró que las Lesiones precursoras de cáncer gástrico ocurrían mayoritariamente en pacientes mayores de 60 años; que la Metaplasia intestinal y la Displasia gástrica tenían una prevalencia más alta en el grupo de edad más avanzada. Por ejemplo, la Metaplasia

intestinal se encontraba solo en 2,3% de pacientes con edades entre 30-40 años, y subía hasta 13,4% en el grupo de edad comprendido entre 60-70 años. (den Hoed, y otros, 2011)

La razón de estos hallazgos tiene que ver con el proceso de carcinogénesis que se caracteriza por ser prolongado y por tanto requiere de muchos años, incluso de varias décadas de un proceso de inflamación persistente y de un daño progresivo que finalmente lleve a las lesiones precursoras y al establecimiento del cáncer propiamente dicho.

2.3.Sexo

Respecto a esta variable los datos disponibles son muy diversos y parece que en realidad no existe una relación importante ni significativa, no obstante, se sabe que las lesiones precursoras de cáncer gástrico son más frecuentes en pacientes de sexo masculino que en el sexo femenino. Un estudio transversal realizado en Irán publicado en el año 2015 encontró que la prevalencia de hallazgos patológicos en la endoscopia era mayor en Hombres (42,5%) que en Mujeres (27,7%). Esto se explicó debido a que los hombres tenían una prevalencia mayor de infección por *H. pylori;* además el consumo de tabaco y alcohol era mayor en hombres que en mujeres. (Ajdarkosh, y otros, 2015). Otra posible explicación de estas cifras mayores en hombres es que las mujeres cuentan con un mecanismo de protección mediado por los estrógenos. En un estudio realizado en China se encontró que la sobreexpresión de un receptor de estrógenos podría reducir la proliferación y la invasión de las células malignas en el cáncer gástrico y en sus lesiones previas. (Zhou, y otros, 2013)

A pesar de ello existen también otros estudios que sugieren que no existe una verdadera asociación entre la prevalencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico y el sexo dado que se encuentra en igual proporción para ambos sexos y en caso de haber alguna relación esta es mínima. (den Hoed, y otros, 2011)

2.4. Consumo de Tabaco

Representa un factor de riesgo ambiental bien conocido para la carcinogénesis. Particularmente, el consumo de tabaco es un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de las lesiones precursoras de cáncer gástrico, así como también del cáncer propiamente dicho. La nicotina contenida en el cigarrillo, es un agente mutágeno muy conocido, que actúa a nivel de las células epiteliales del estómago alterando el ADN y estimulando la transformación maligna de las mismas. Se ha encontrado que los pacientes fumadores tienen un riesgo 4 veces mayor de desarrollar Metaplasia intestinal en comparación con los no fumadores. Así también, el fumar produce un riesgo 2 veces mayor de progresión de Metaplasia intestinal hacia Displasia gástrica. (de Vries & Kuipers, 2007)

En otro estudio publicado recientemente, se comparó el riesgo de desarrollar Lesiones premalignas en Paraguay, Colombia y México. Se encontró una asociación estadísticamente significativa y un OR elevado particularmente en Paraguay cuando los pacientes fumaban más de 5 cigarrillos por día. (OR = 3.1, 95% CI 1.0–9.5; p = 0.049) (Flores, y otros, 2020)

Por otro lado, se ha encontrado que el consumo de tabaco no actúa de manera aislada, sino que más bien es un cofactor, provocando una acción sinérgica con la presencia de infección por cepas de *H. pylori CagA-positivas.* Así, en personas fumadoras, el Riesgo Relativo entre personas infectadas con cepas *CagA-positivas vs. CagA-negativas* es de 16,6% (95%, IC: 4,3-64,2) y 9,2% (95% IC: 2,7-31,9) respectivamente. (de Martel, Forman, & Plummer, 2013)

El riesgo está estrechamente relacionado con la intensidad del consumo de tabaco. En un estudio realizado en Corea del Sur en el año 2018 se encontró un *hazard ratio* (HR) proporcional a la cantidad de paquetes-año de tabaco consumidos: <10 paquetes-año, 10-19,9 paquetes-año y 20 paquetes-año: HR 1.22 (1.07–1.38), 1.78 (1.57–2.01), y 1.89 (1.66–2.16), respectivamente. (Kim, y otros, 2019)

Adicionalmente, el consumo de tabaco disminuye la capacidad de reacción por parte del sistema inmunológico por lo que los agentes cancerígenos actúan con facilidad.

2.5. Consumo de alcohol

El alcohol es otro de los factores ambientales que generalmente se ha relacionado con el desarrollo del cáncer gástrico y sus lesiones precursoras. Sin embargo, la evidencia no es concluyente y hay opiniones contrapuestas y diversas. La asociación entre el consumo de bebidas alcohólicas y el desarrollo de cáncer gástrico ha sido ampliamente difundida, sin embargo, en muchos estudios el riesgo o la relación que se encuentra no es significativamente alta. (de Martel, Forman, & Plummer, 2013).

Un estudio comparativo llevado a cabo en China en el año 2013, sugiere que el consumo de alcohol tiene una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer gástrico con un OR: 3,68 (95% IC: 2,34-5,79). Esta asociación se ha observado que actúa en sinergia con el hábito de fumar, que ocasionan daño en la mucosa gástrica e inducen gastritis crónica. Adicionalmente, el consumo de bebidas alcohólicas promueve la absorción de agentes carcinogénicos y disminuye la actividad de detoxificación del hígado. (Wu, y otros, 2013)

Otros estudios, por el contrario, señalan que no hay tal asociación entre el consumo de alcohol, ya sea ocasional o frecuente, y lesiones precursoras de cáncer gástrico. (Flores, y otros, 2020). De cualquier modo, la asociación que pueda existir, depende de la duración del consumo y de la frecuencia del mismo.

2.6. Dieta

La dieta tiene un papel controversial en el desarrollo de las distintas lesiones precursoras de cáncer gástrico. Se sabe que existe relación entre el alto consumo de sal, alimentos ahumados o productos ricos en grasa con el desarrollo de cáncer gástrico y sus precursores. En el caso del consumo de sal, hay evidencia bien establecida que puede fundamentar dicha teoría. Un estudio transversal realizado en China en el año 2010, evaluó los factores dietéticos que tenían mayor impacto en el desarrollo de lesiones precursoras y cáncer gástrico. Se observó que el consumir más de 6 gramos de sal al día tenía una asociación que era estadísticamente significativa con la frecuencia de gastritis atrófica y úlcera gástrica. Se cree que la sal no actúa como un carcinógeno como tal, sino que más

bien causa daño en la mucosa del estómago y provoca gastritis con aumento de la proliferación celular. También se sabe que altos niveles de sodio ocasionan cambios en comportamiento de la bacteria *H. pylori* provocando que aumente la actividad del gen *cag-A*, provocando aumento de su potencial carcinogénico. (Raei, Behrouz, Zahri, & Latif-Navid, 2016)

La relación entre el consumo de alimentos en escabeche, leche y carnes rojas con el desarrollo de lesiones premalignas de estómago no tiene una asociación significativa. Por otro lado, también se observó que el consumir ajo confería un efecto protector contra el desarrollo de úlceras gástricas. (OR=0.55, 95% IC: 0.33-0.92). En relación con el consumo de alimentos fritos, se observó que estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar Displasia gástrica con un OR=1.78 (95% IC: 1.01-3.12). (Liu, Sun, Gong, & Yuan, 2010) En otro estudio realizado en China en el año 2013 se encontró también que el consumo de comidas ahumadas, frituras y picantes tenían una asociación que era estadísticamente significativa para el desarrollo de lesiones premalignas de cáncer gástrico. (Wu, y otros, 2013)

La dieta puede también tener un papel protector contra el desarrollo de estas lesiones. Por ejemplo, se sabe que el consumo de frutas y vegetales en altas cantidades puede tener un efecto protector contra el desarrollo de cáncer gástrico tipo "cardial y no cardial" pero parece que sobre todo tienen especial protección contra el cáncer de tipo intestinal y sus lesiones precursoras. (de Martel, Forman, & Plummer, 2013)

La actividad de *H. pylori* también puede verse modificada por la dieta, por ejemplo, se ha podido demostrar que la cantidad de colesterol consumido con la dieta puede tener un efecto en la colonización de *H. pylori* en la mucosa gástrica, específicamente, puede aumentar la fagocitosis de la bacteria y promover una respuesta de células T mediada por antígenos. De esta manera, una dieta rica en colesterol puede llevar a una respuesta inmunológica más potente contra la bacteria y así evitar su persistencia en la mucosa gástrica. (Wunder, y otros, 2006)

2.7. Antecedentes familiares

Adicionalmente a los factores antes mencionados, existen otras situaciones que se encuentran asociadas al desarrollo de lesiones precursoras de cáncer gástrico. Uno de estos factores es la historia familiar de cáncer gástrico. En un meta-análisis realizado en el año 2010 se encontró que aquellos pacientes con familiares de primer grado que padecen cáncer de estómago tenían mayor riesgo de desarrollar Metaplasia Intestinal, con un OR: 1,982 (95%, IC: 1,763-2,881) (Rokkas, Sechopoulos, Pistiolas, Margantinis, & Koukoulis, 2010). De igual manera, en un estudio observacional se encontró que los pacientes diagnosticados con alguna lesión premaligna tenían mayor riesgo de progresión hacia cáncer gástrico cuando tenían un familiar de primer grado con cáncer o sus lesiones precursoras. (Song, y otros, 2017). Estas observaciones podrían explicarse debido a la fuerte carga genética que presenta la enfermedad y, adicionalmente, en el núcleo familiar también se comparten hábitos, condiciones sociales y de salud, por lo cual ello supone un riesgo adicional.

2.8. Nivel socio-económico y educativo

El riesgo también puede aumentar dependiendo del nivel socio-económico de la familia. Esto sobre todo tiene que ver con las condiciones sanitarias y el hacinamiento que muchas veces es frecuente en familias de escasos recursos y que favorece la adquisición de la infección por *H.pylori*. Un estudio prospectivo realizado en el año 2018 en una población rural de la India encontró que el 64% de los pacientes que era diagnosticada con algún tumor maligno del aparato gastrointestinal era de familias de bajos ingresos económicos. (Jain, Kawale, Jain, Waghmare, & Pemmaraju, 2019). Por otra parte, también se ha investigado sobre la influencia del nivel educativo. En este sentido no se ha encontrado una asociación significativa con el riesgo de desarrollar lesiones pre-neoplásicas del cáncer gástrico. (Flores, y otros, 2020).

2.9. Sobrepeso y obesidad

El estado nutricional es un determinante importante de la enfermedad. En el caso que nos compete, se ha encontrado que el sobrepeso y la obesidad conllevan un riesgo importante para el desarrollo de lesiones premalignas gástricas y para el cáncer propiamente dicho. En un estudio llevado a cabo en Corea del Sur en el año 2017 se encontró que el riesgo aumentaba conforme se incrementaba el Índice de Masa Corporal (IMC) de los participantes. No existía una relación significativa entre IMC y Gastritis atrófica, sin embargo, se encontró que sí existía relación con el desarrollo de Metaplasia intestinal. Luego de ajustar los resultados para la edad, consumo de alcohol y tabaco, se encontró que los OR para pacientes con sobrepeso, obesidad leve y obesidad severa eran de 2,25 (95% IC: 1,50-3,37); 2,32 (95% IC: 1,58-3,42); y 4,86 (95% IC: 2,04-11,5) en hombres, respectivamente, y en el caso de las mujeres el OR era de 2,66 (95% IC: 1,29-5,47); 4,46 (95% IC: 2,28-8,75); y 9,57 (95% IC: 3,26-28,12) respectivamente, comparados con pacientes con IMC normal. (Kim, y otros, 2017) .

En otro estudio se encontró que adicionalmente al IMC, el riesgo era mayor en pacientes menores de 40 años y que tenían un consumo de alcohol menor a 20 g por día, y que no había relación en cuanto al sexo, consumo de tabaco y actividad física. (Kim, y otros, Body Mass Index and Risk of Intestinal Metaplasia: A Cohort Study, 2019)

2.10. Otros factores asociados

Existen otros factores que se conocen muy poco pero que sin embargo, se ha observado que tienen una cierta relación con el aparecimiento de las lesiones premalignas de cáncer gástrico. Trastornos psiquiátricos como la Ansiedad pueden conllevar un riesgo mayor de desarrollar lesiones premalignas de cáncer de estómago. En un estudio comparativo realizado en el año 2013 se encontró que la presencia de ansiedad tenía un OR= 2,88 (95% IC: 1,97-4,16), y con una relación estadísticamente significativa. Esto se podía explicar debido a que la ansiedad provoca inhibición del sistema nervioso parasimpático, ocasionando menor expresión de acetilcolina y disminuyendo la inmunidad a nivel de la

mucosa gástrica y facilitando la progresión de la acción carcinogénica de la infección por *H. pylori.* (Wu, y otros, 2013)

También se ha observado que existe cierta relación entre la salud bucal y el riesgo de desarrollar alguna lesión precursora de cáncer gástrico. Un estudio que evaluó la relación entre salud dental y riesgo de cáncer gástrico con sus respectivos precursores, encontró que aquellos pacientes que tenían enfermedad periodontal, sangrado gingival y que no utilizaban hilo dental tenían mayor riesgo de desarrollar cualquiera de las lesiones precursoras de cáncer gástrico. Se comparó el uso de hilo dental de manera regular y no usarlo y se obtuvo un OR=1,66 (95% IC: 0,41–6,78) y 3,40 (95% IC: 1,14–10,1), respectivamente. El mecanismo sugerido consiste en que la poca higiene bucal promueve el crecimiento bacteriano de ciertos microorganismos que provocan un estado inflamatorio sistémico prolongado, lo cual facilita la progresión hacia el Adenocarcinoma gástrico. (Salazar, y otros, 2012)

Capítulo 3.- Materiales y Métodos

3.1. Tipo y diseño de estudio

Se trata de un Estudio Descriptivo que pretende determinar la Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico las mismas que son: Atrofia gástrica, Metaplasia intestinal y Displasia gástrica. Adicionalmente interesa categorizar a dicha población por edad, sexo, consumo de tabaco e infección por *Helicobacter pylori* con la finalidad de establecer las características demográficas y la presencia de factores que pueden estar asociados con dichas lesiones.

El estudio se llevó a cabo en población mayor de 20 años que se realizó endoscopia digestiva alta más biopsia gástrica durante el período enero-diciembre del 2018 en el servicio de gastroenterología del Hospital General San Francisco de Quito.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático SPSS versión 25.

3.2. Universo y Muestra

Universo: Pacientes atendidos en el servicio de gastroenterología del Hospital San Francisco de Quito.

Población: 3.098 pacientes que se realizaron endoscopia digestiva alta más biopsia gástrica en el periodo enero-diciembre de 2018.

Muestra: Se obtiene a partir de la aplicación de la siguiente fórmula matemática

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 p * q}{d^2 * (N-1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Dónde:

- N: Total de la población.
- Z: constante que depende del nivel de confianza. Para un 95% es de 1,96.
- p: proporción esperada: 0,5
- q: 1-p
- d: error muestral: 0,05

Luego de aplicar la fórmula anterior se obtiene una muestra de **342 individuos.**

En esta población de pacientes se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión hasta obtener el número de 342 individuos que ingresarán al estudio.

3.3. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que se realizaron endoscopia digestiva alta más biopsia gástrica entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2018.
- Edad mayor a 20 años.
- Pacientes que cuenten con datos sobre consumo de tabaco en su historia clínica.
- Pacientes en cuyo reporte histopatológico haya un resultado de Gastritis atrófica, Metaplasia intestinal o Displasia gástrica.
- Pacientes cuyas muestras de biopsia gástrica se hayan obtenido de al menos 2 sitios anatómicos diferentes del estómago.

Criterios de Exclusión:

- Historias Clínicas de pacientes <20 años.
- Pacientes sin diagnóstico histopatológico de cualquiera de las 3 lesiones precursoras.
- Historias clínicas sin datos sobre consumo de tabaco.
- Pacientes con diagnóstico de Cáncer gástrico.

3.4. Recolección de datos.

La información se recolectó mediante el acceso a la base de datos sobre biopsias realizadas en el servicio de Gastroenterología y las historias clínicas y reportes histopatológicos archivados en el sistema AS 400 del Hospital General San Francisco de Quito.

3.5. Análisis de datos.

El análisis estadístico que se lleva a cabo es con la finalidad de describir las características de la población en estudio con base en las siguientes variables: edad, sexo, consumo de tabaco y presencia de infección por H. pylori.

Se realizará un análisis univariado y bivariado, con el objetivo de poder describir si existe o no algún grado de influencia entre las variables mencionadas y la presencia de las 3 lesiones precursoras de cáncer gástrico.

3.6. Operacionalización de variables

Tabla 1.- Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO ESTADÍSTICO	DATO	INDICADOR	ESCALA
Atrofia gástrica	Entidad histológica que identifica aquella lesión de la mucosa gástrica que presenta pérdida del epitelio glandular normal.	Nominal	Presencia Ausencia	Porcentaje	1 = SI 2 = NO
Metaplasia Intestinal	Lesión histológica en la cual el epitelio foveolar y glandular de la mucosa gástrica es reemplazado por epitelio de tipo intestinal.	Nominal	Presencia Ausencia	Porcentaje	1 = SI 2 = NO

Displasia	Es la lesión preinvasiva del cáncer gástrico, en la cual hay presencia de epitelio neoplásico sin evidenciar invasión a los tejidos. (Yakirevich & Resnick, 2013)	Nominal	Presencia Ausencia	Porcentaje	1 = SI 2 = NO
Edad	Tiempo medido en años, que transcurre desde el nacimiento del individuo hasta el momento del procedimiento.	Categórica	Años	Porcentaje	Años cumplidos
Sexo	Clasificación del ser humano según sus características morfológicas, funcionales y genéticas según las cuales lo califican como hombre o mujer.	Nominal	Hombre Mujer	Porcentaje	1= Hombre 2= Mujer
Fumador	Persona que ha fumado por lo menos un cigarrillo diario en los últimos 6 meses. (Ministerio de Salud Pública de Uruguay, 2010)	Nominal	Presencia Ausencia	Porcentaje	1= SI 2= NO

Infección por *H. pylori*	Presencia de bacilos de *Helicobacter pylori* en el análisis histopatológico de la biopsia gástrica detectado mediante observación directa en el microscopio y con tinción de Hematoxilina-Eosina y Wright-Giemsa.	Nominal	Presencia Ausencia	Porcentaje	1= SI 2= NO

Fuente: Word 2016. – Elaborado por el autor.

3.7.Aspectos bioéticos.

La realización de la actual investigación tiene fines netamente académicos y por lo tanto se enmarca en el respeto a la confidencialidad de los datos consignados en la historia clínica de los pacientes a las que se tuvo acceso previa autorización del Departamento de Investigación y Docencia del Hospital San Francisco de Quito.

El estudio no requiere del acceso a muestras biológicas de los pacientes ni la realización de ningún tipo de procedimiento sobre los mismos, razón por la que no compromete a la ética.

La investigación se realizó previa autorización por parte del Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Capítulo 4.- Análisis y Resultados

4.1. Análisis Univariado

El total de participantes fueron 342 pacientes diagnosticados con alguna de las tres lesiones precursoras de cáncer gástrico y que fueron diagnosticados mediante Endoscopia digestiva alta en el periodo enero – diciembre del año 2018.

Tabla 2.- Resumen de resultados.

		Recuento	Porcentaje
Lesiones premalignas de cáncer gástrico	Atrofia gástrica	146	42,7 %
	Metaplasia intestinal	183	53,5 %
	Displasia gástrica	13	3,8 %
Sexo	Hombre	135	39,5 %
	Mujer	207	60,5 %
Fumador	Sí	33	9,6 %
	No	309	90,4 %
Infección por H. pylori	Sí	182	53,2 %
	No	160	46,8 %

Fuente: SPSS 25 – Elaborado por el autor.

En la Tabla Nº 2 se presenta un resumen completo de los datos obtenidos a partir de una muestra de 342 individuos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión; que finalmente fueron incluidos dentro del presente estudio.

En términos breves, se puede observar que la mayor proporción de individuos son mujeres, con Metaplasia intestinal, no fumadores, y la mayoría presenta infección por *Helicobacter pylori.*

A continuación, se detalla cada variable con mayor detenimiento.

La tabla siguiente muestra la frecuencia de cada una de las lesiones.

Tabla 3.- Frecuencia de Lesiones Precursoras de Cáncer Gástrico.

		Frecuencia	Porcentaje %
Lesiones precursoras de cáncer de estómago	Atrofia gástrica	146	42,7
	Metaplasia intestinal	183	53,5
	Displasia gástrica	13	3,8
	Total	**342**	**100,0**

Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor

Tal como se observa, la mayoría de pacientes tenía Metaplasia intestinal (53,5%) y tan solo un 3,8% de pacientes fue diagnosticado con Displasia gástrica. La Atrofia gástrica estuvo presente en el 42,7% de los individuos.

Tabla 4.- Edad agrupada.

Grupos de edad	Frecuencia	Porcentaje %
20 – 40	21	6,1
41 – 50	47	13,7
51 – 60	81	23,7
61 – 70	100	29,2
71 – 80	73	21,3
81+	20	5,8
Total	**342**	**100,0**

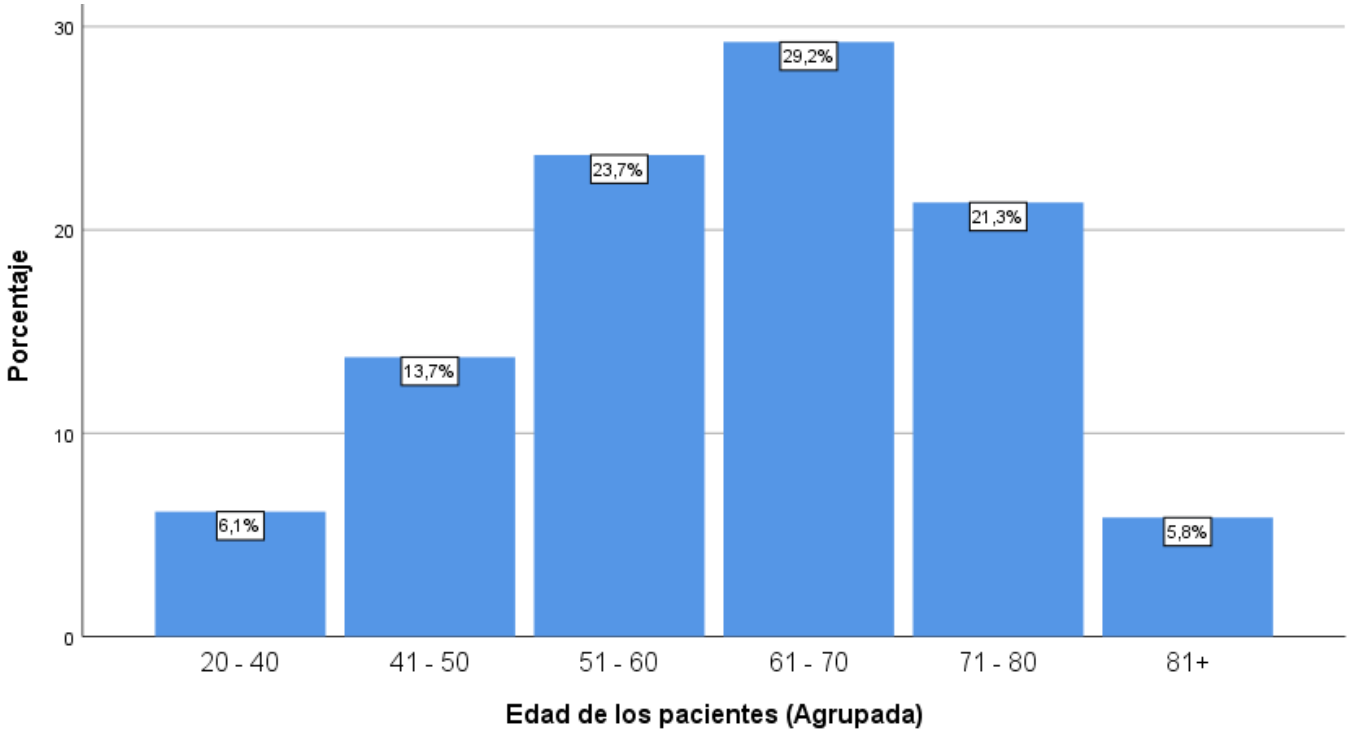
Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

En cuanto a la edad de los pacientes, fue organizada en grupos que van desde los 20 años hasta los 80 años y más. De esta manera se puede evidenciar que el grupo de edad con mayor afectación es el de pacientes con edades comprendidas entre los 61 a 70 años. Este grupo representa el 29,2% de todos los pacientes. Le siguen los pacientes entre 51 a 60 años con el 23,7%; el 3er grupo en frecuencia es el de aquellos individuos entre los 71 a 80 años de edad, representan el 21,3 %.

La edad media de los individuos fue de 61,7 años. La edad mínima fue de 25 años y la máxima de 91 años.

Con estos datos podría decirse que el grupo con mayor frecuencia de desarrollo de alguna de las tres lesiones precursoras de cáncer gástrico es el de los pacientes mayores de 50 años, a pesar de que se observa una frecuencia bastante baja en personas que tienen más de 80 años de edad.

Gráfico 1.- Edad agrupada



Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

En el gráfico 1 puede observarse de manera más clara cómo la frecuencia de las lesiones premalignas aumenta conforme avanza la edad hasta llegar a su frecuencia más alta en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre los 61 a 70 años, para luego experimentar un descenso importante en pacientes de 71 a 80 años y finalmente se observa que el grupo con menor cantidad de casos es el de individuos que tienen más de 81 años de edad, incluso por debajo de los individuos más jóvenes.

4.2.Análisis Bivariado

Tabla 5.- Lesiones precursoras de cáncer de estómago distribuidas por Sexo.

		Atrofia gástrica	Metaplasia intestinal	Displasia gástrica	Total
Hombres	Recuento	55	76	4	135
	% dentro de Sexo	**40,7%**	**56,3%**	**3,0%**	**100,0%**
	% dentro de LESION	37,7%	41,5%	30,8%	39,5%
Mujeres	Recuento	91	107	9	207
	% dentro de Sexo	**44,0%**	**51,7%**	**4,3%**	**100,0%**
	% dentro de LESION	62,3%	58,5%	69,2%	60,5%
TOTAL	Recuento	**146**	**183**	**13**	342
	% del total	**42,7%**	**53,5%**	**3,8%**	**100,0%**

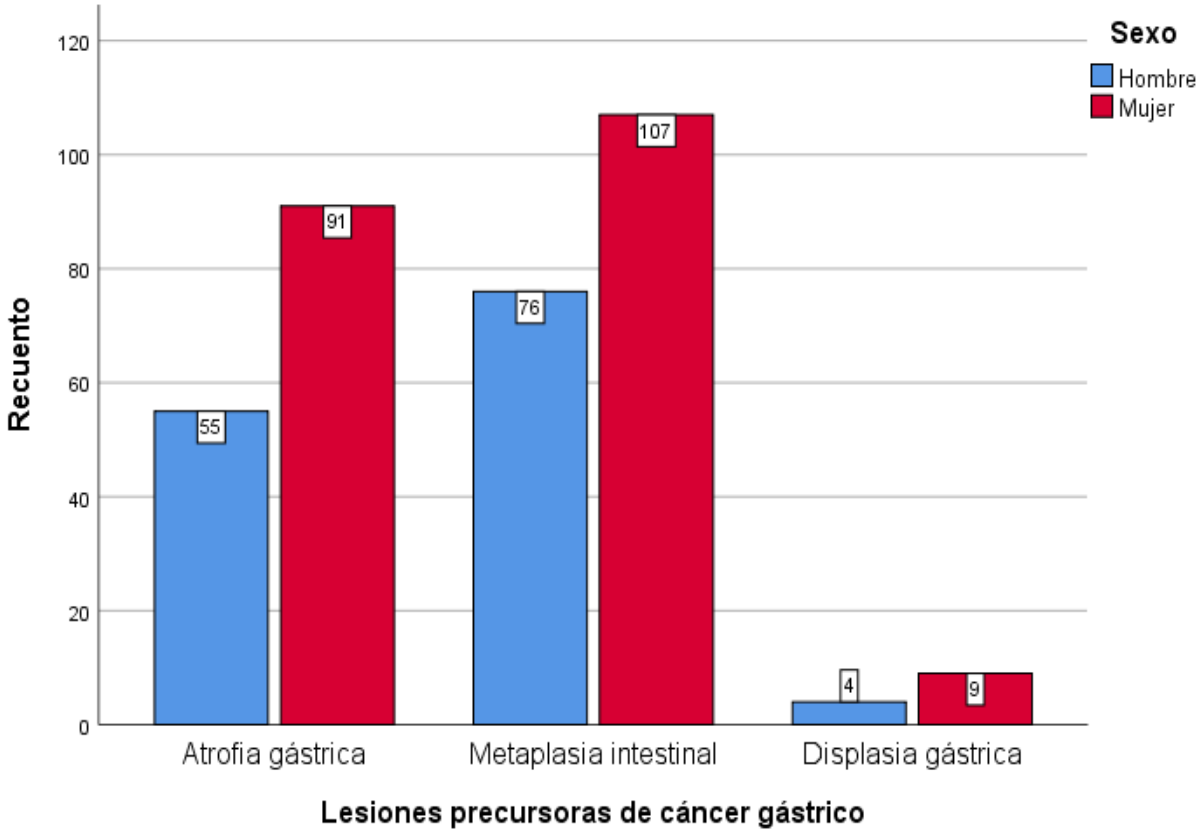
Fuente: SPSS 25- Elaborado por el autor

En la tabla se detalla la distribución de las lesiones de acuerdo al sexo de los pacientes. Como se logra apreciar, la mayoría de los pacientes con alguna de las tres lesiones precursoras de cáncer gástrico son mujeres representando el 60,5% de los individuos. En este caso, el 51,7% de las mujeres presenta Metaplasia intestinal, el 44% tiene Atrofia gástrica y solo el 4,3% fue diagnosticada con Displasia gástrica.

Por otro lado, los hombres representan el 39,5% de la muestra. El 56,3% de los hombres presentó Metaplasia intestinal, la Atrofia gástrica estuvo presente en el 40,7% mientras que la Displasia gástrica representó el 3% de los individuos masculinos.

En resumen, la mayoría de los pacientes diagnosticados con alguna de las lesiones precursoras de cáncer gástrico son de sexo femenino.

Gráfico 2.- Lesiones precursoras de cáncer gástrico distribuidas por sexo.



Fuente: SPSS 25- Elaborado por el autor.

En el gráfico 2 se puede observar claramente que la mayor proporción de pacientes son mujeres y que presentan Metaplasia intestinal, luego les siguen igualmente mujeres con atrofia gástrica. En el caso de los Hombres, así mismo, la mayoría de ellos presenta Metaplasia intestinal. Los casos de Displasia gástrica son en realidad escasos, existen 9 casos en mujeres y tan solo 4 casos en los varones.

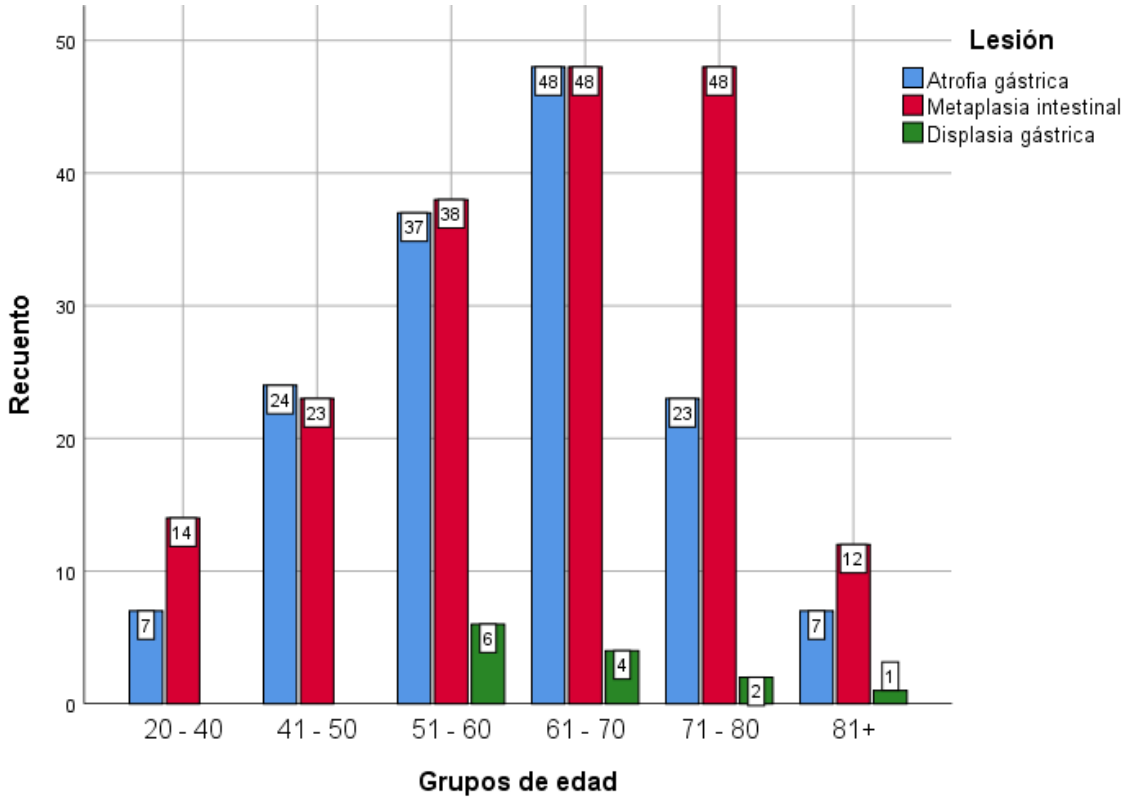
Tabla 6.- Lesiones precursoras de cáncer gástrico distribuidas por grupos de edad.

Grupos de Edad		LESIÓN			Total
		Atrofia gástrica	Metaplasia intestinal	Displasia gástrica	
20 - 40	Recuento	7	14	0	**21**
	% dentro de EDAD	**33,3%**	**66,7%**	**0,0%**	**100,0%**
	% dentro de LESIÓN	4,8%	7,7%	0,0%	**6,1%**
41 - 50	Recuento	24	23	0	**47**
	% dentro de EDAD	**51,1%**	**48,9%**	**0,0%**	**100,0%**
	% dentro de LESIÓN	16,4%	12,6%	0,0%	**13,7%**
51 - 60	Recuento	37	38	6	**81**
	% dentro de EDAD	**45,7%**	**46,9%**	**7,4%**	**100,0%**
	% dentro de LESIÓN	25,3%	20,8%	46,2%	**23,7%**
61 - 70	Recuento	48	48	4	**100**
	% dentro de EDAD	**48,0%**	**48,0%**	**4,0%**	**100,0%**
	% dentro de LESIÓN	32,9%	26,2%	30,8%	**29,2%**
71 - 80	Recuento	23	48	2	**73**
	% dentro de EDAD	**31,5%**	**65,8%**	**2,7%**	**100,0%**
	% dentro de LESIÓN	15,8%	26,2%	15,4%	**21,3%**
81+	Recuento	7	12	1	**20**
	% dentro EDAD	**35,0%**	**60,0%**	**5,0%**	**100,0%**
	% dentro de LESION	4,8%	6,6%	7,7%	**5,8%**
Total	**Recuento**	**146**	**183**	**13**	**342**

Fuente: SPSS 25- Elaborado por el autor.

En la tabla anterior se presentan las frecuencias de las tres lesiones precursoras de cáncer gástrico distribuidas según grupos de edad. El grupo de edad más frecuente es el de personas entre 61 a 70 años. Le siguen pacientes entre los 51 a 60 años. El grupo de edad menos frecuente fue el de personas mayores de 80 años. Respecto a la lesión más frecuente, en el grupo de 61 a 70 años, tanto la Metaplasia intestinal como la Atrofia gástrica tuvieron una frecuencia del 48%, mientras que la Displasia gástrica representó el 4% de los individuos dentro de este grupo etario.

Gráfico 3.- Lesiones precursoras de cáncer gástrico distribuidas por grupos de edad.



Fuente: SPSS 25- Elaborado por el autor.

El gráfico ilustra de mejor manera la distribución de los pacientes según su edad y el diagnóstico. Se puede observar que en todos los grupos de edad la lesión más frecuente es la Metaplasia intestinal a excepción de los pacientes en el grupo de 41 a 50 años cuya lesión más frecuente es la Atrofia gástrica, sin embargo, la diferencia es de tan solo 1 punto con respecto a la Metaplasia intestinal.

Se puede observar cómo la frecuencia tanto de la Atrofia gástrica como de Metaplasia intestinal va aumentando con la edad hasta llegar a su máxima frecuencia en el grupo de edad entre 61 a 70 años. La Metaplasia intestinal tiene un comportamiento particular ya que tiene una frecuencia exactamente igual en el grupo de 61 a 70 años y de 71 a 80 años. En el caso de la Displasia gástrica, sin embargo, ocurre algo diferente puesto que se observa una frecuencia máxima en individuos con edades entre 51 a 60 años y va disminuyendo con el avance de los años, es así que en los pacientes mayores de 80 años solo se encontró un caso, en cambio, en los individuos menores de 50 años no existieron casos de displasia gástrica.

Tabla 7. – Lesiones precursoras de cáncer gástrico según el hábito de fumar.

Haber fumado en los últimos 6 meses		**Atrofia gástrica**	**Metaplasia intestinal**	**Displasia gástrica**	**Total**
Si	Recuento	13	20	0	**33**
	% dentro de FUMAR	**39,4%**	**60,6%**	**0,0 %**	**100,0%**
	% dentro de LESION	8,9%	10,9%	0,0 %	**9,6%**
No	Recuento	133	163	13	**309**
	% dentro de FUMAR	**43,0%**	**52,8%**	**4,2 %**	**100,0%**
	% dentro de LESION	91,1%	89,1%	100,0 %	**90,4%**
Total	Recuento	146	183	13	**342**
	% del total	**42,7%**	**53,5%**	**3,8%**	**100,0%**

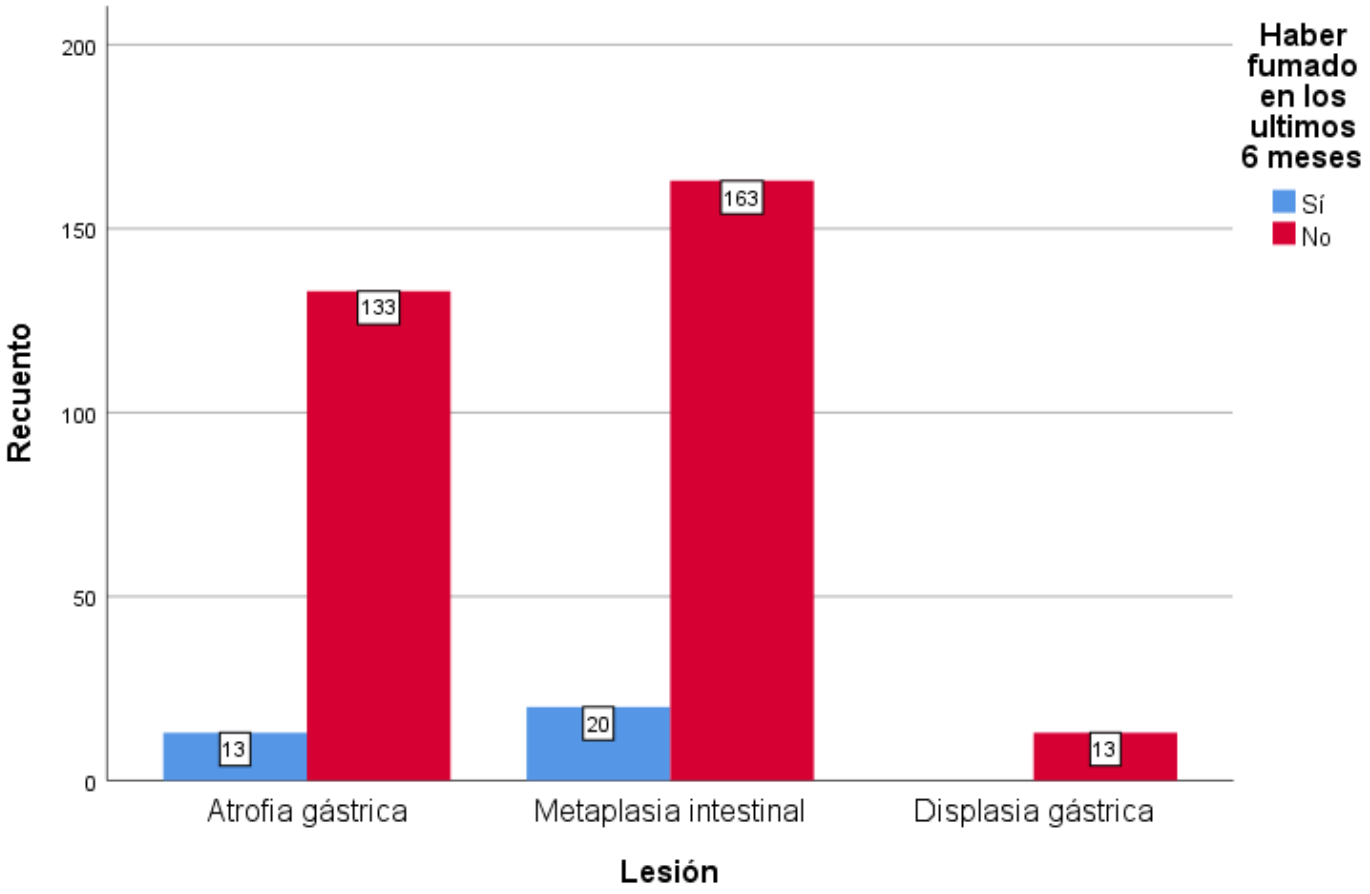
Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

En esta tabla se observa la distribución de las lesiones premalignas de cáncer gástrico según el hábito de consumo de tabaco en los individuos del estudio. Se aprecia que la gran mayoría (90,4%) de los participantes no son fumadores, mientras que solamente un 9,6% declara ser fumador. Dentro del grupo de personas fumadoras, el 60,6 % presentó

Metaplasia intestinal, un 39,4% desarrolló Atrofia gástrica y sorprendentemente, ninguno tuvo Displasia gástrica. Por otro lado, de los pacientes que no consumen tabaco, el 53,8% desarrolló Metaplasia intestinal, el 43% tuvo Atrofia gástrica y finalmente el 4,2% presentó Displasia gástrica.

Por lo que se observa podría decirse que el consumo de tabaco no está ligado de una manera significativa con el desarrollo de lesiones precursoras de cáncer gástrico.

Gráfico 4. – Lesiones precursoras de cáncer gástrico y consumo de tabaco.



Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

En el gráfico se ilustra de mejor manera la distribución de las lesiones precursoras de cáncer gástrico según el hábito de fumar. Los pacientes fumadores son en realidad muy pocos en relación con los pacientes que no fuman. Del total de la muestra (342 individuos),

únicamente 33 participantes declararon haber fumado en los últimos 6 meses. De este grupo, 20 individuos presentaron Metaplasia intestinal y 13 tuvieron Atrofia gástrica.

Por otra parte, se logra apreciar que la totalidad de los pacientes que presentaron Displasia gástrica declararon no haber fumado en los últimos 6 meses.

Tabla 8. – Lesiones precursoras de cáncer gástrico y Presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

Infección por *H. Pylori*		**Atrofia gástrica**	**Metaplasia intestinal**	**Displasia gástrica**	**TOTAL**
Si	Recuento	72	101	9	**182**
	% dentro de *H. pylori*	**39,6%**	**55,5%**	**4,9%**	**100,0%**
	% dentro de LESION	49,3%	55,2%	69,2%	**53,2%**
No	Recuento	74	82	4	**160**
	% dentro de *H. pylori*	**46,3%**	**51,2%**	**2,5%**	**100,0%**
	% dentro de LESION	50,7%	44,8%	30,8%	**46,8%**
Total	Recuento	146	183	13	**342**
	% del total	**42,7%**	**53,5%**	**3,8%**	**100,0%**

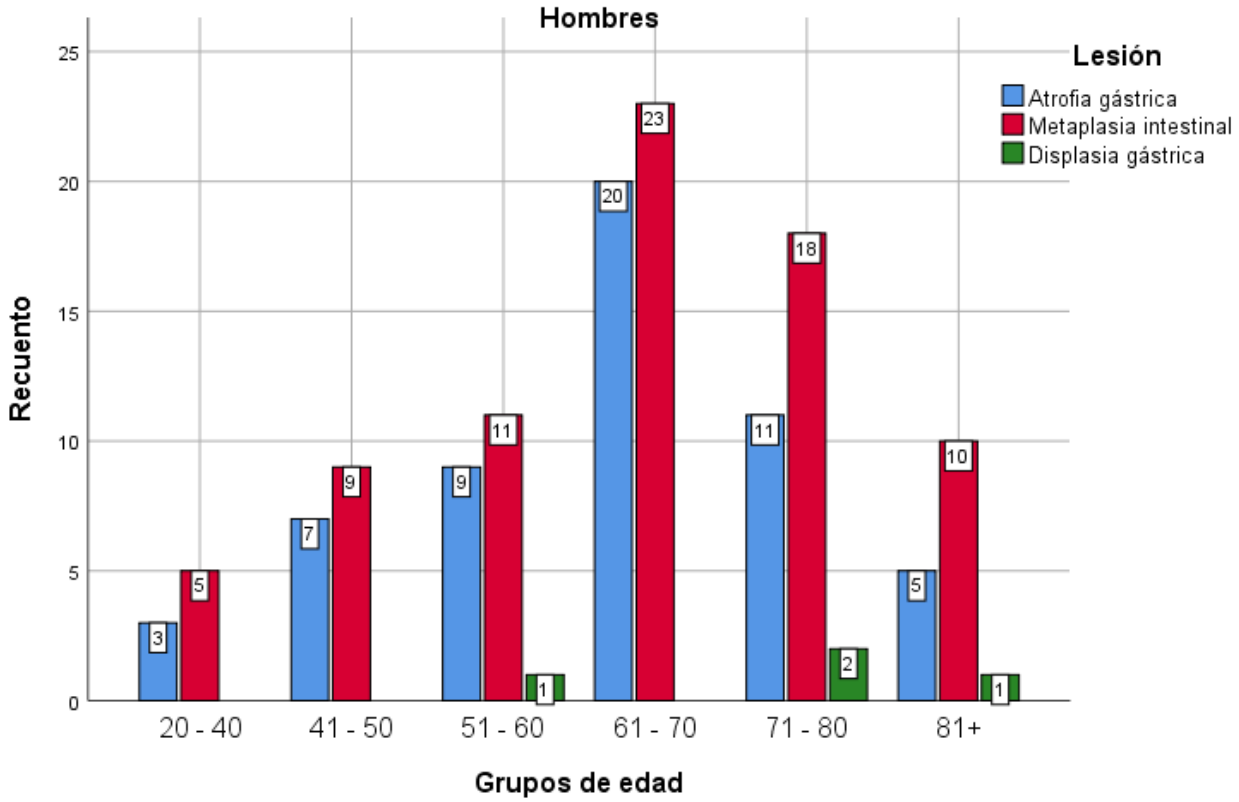
Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en el 53,2 % del total los individuos de la muestra; de este porcentaje, más de la mitad de los individuos presentó Metaplasia intestinal (55,5%), el 39,6% tenía Atrofia gástrica y tan solo un 4,9% de los pacientes infectados había desarrollado Displasia gástrica.

Por otro lado, los pacientes que no tuvieron infección por *Helicobacter pylori* representan el 46,8% de la muestra. De ellos, el 51,2% presentó Metaplasia intestinal, el 46,3% tuvo Atrofia gástrica, y únicamente el 2,5% fue diagnosticado con Displasia gástrica. En este sentido, podría decirse que casi la mayoría de lesiones se desarrolla necesariamente con la presencia de la infección por *Helicobacter pylori* excepto en el caso

de la Atrofia gástrica, cuya mayoría se encuentra en el grupo de personas que no presentaron dicha infección (50,7%).

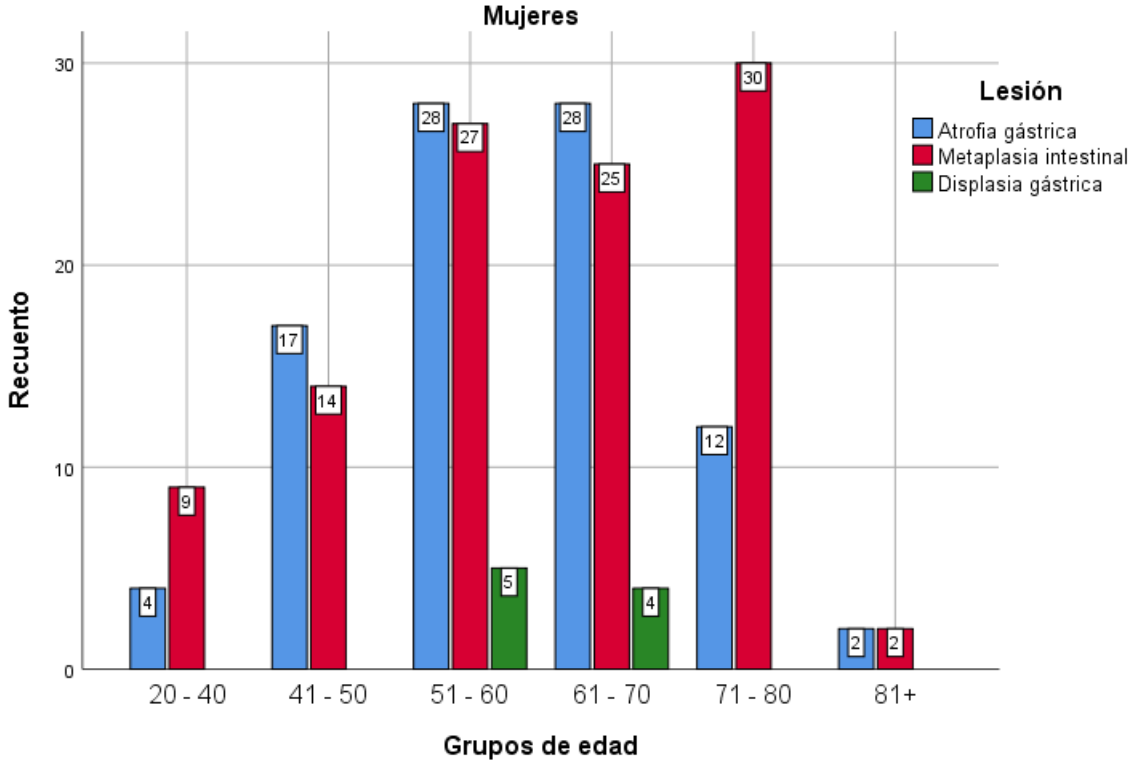
Gráfico 5.- Lesiones precursoras de cáncer gástrico en hombres distribuidos por grupos de edad.



Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

En el caso de los individuos de sexo masculino, la mayor frecuencia de lesiones se encontró en las edades entre los 61 a 70 años, en este grupo, 23 individuos presentaron Metaplasia intestinal, 20 individuos fueron diagnosticados con Atrofia gástrica y no existieron casos de Displasia gástrica. La displasia gástrica estuvo presente en 4 individuos, dos de ellos pertenecían al grupo de 71 a 80 años, uno al grupo de 51 a 60 años y uno al grupo de pacientes mayores de 80 años.

Gráfico 6.- Lesiones precursoras de cáncer gástrico en Mujeres distribuidas por grupos de edad.

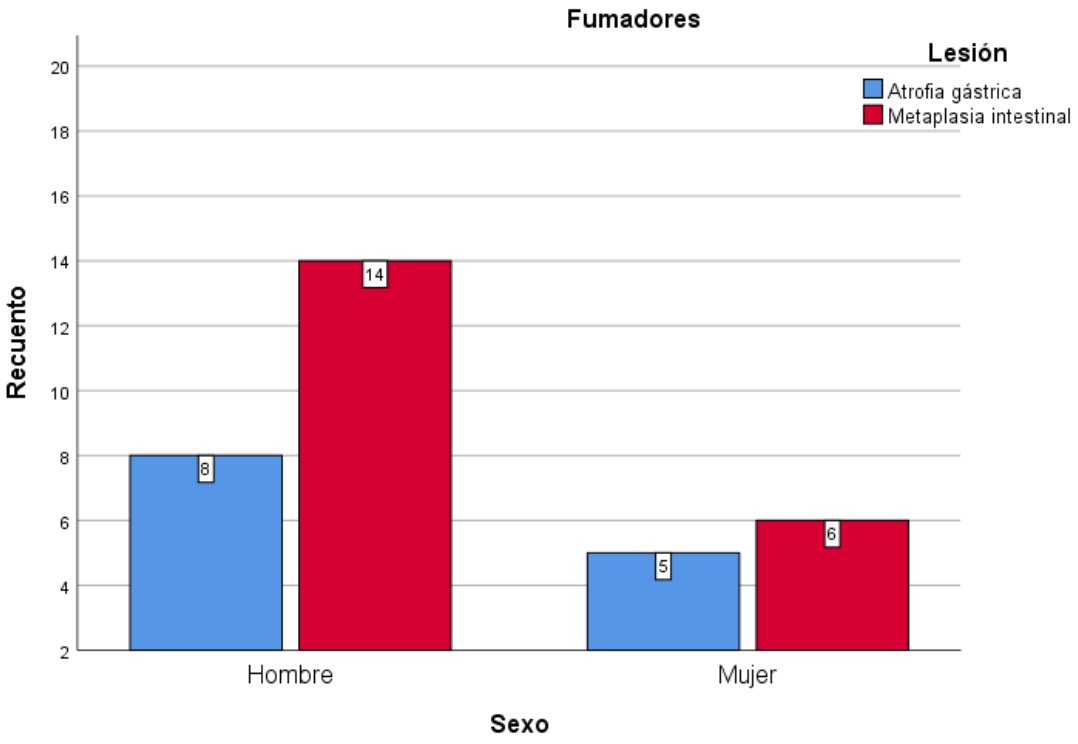


Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

En el grupo de individuos de sexo femenino, la Metaplasia intestinal es más frecuente entre las edades de los 71 a 80 años, seguido por el grupo de los 51 a 60 años. La atrofia gástrica, en cambio, tiene frecuencias iguales tanto en el grupo de 51 a 60 años como en el de 61 a 70 años. A diferencia de los hombres, la mayoría de los casos de displasia gástrica de los individuos de sexo femenino se concentra en edades entre los 51 a 60 años.

La mayoría de las mujeres en los grupos de edad entre los 41 años hasta los 70 años fueron diagnosticadas con Atrofia gástrica. Las mujeres más jóvenes, es decir, las que tienen entre 20 a 40 años, fueron diagnosticadas en su mayoría con Metaplasia intestinal y ninguna tuvo displasia gástrica. Las mujeres de edad avanzada tuvieron atrofia gástrica y Metaplasia intestinal en proporciones iguales y no existieron casos de displasia gástrica.

Gráfico 7.- Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico en pacientes fumadores distribuidos por sexo.

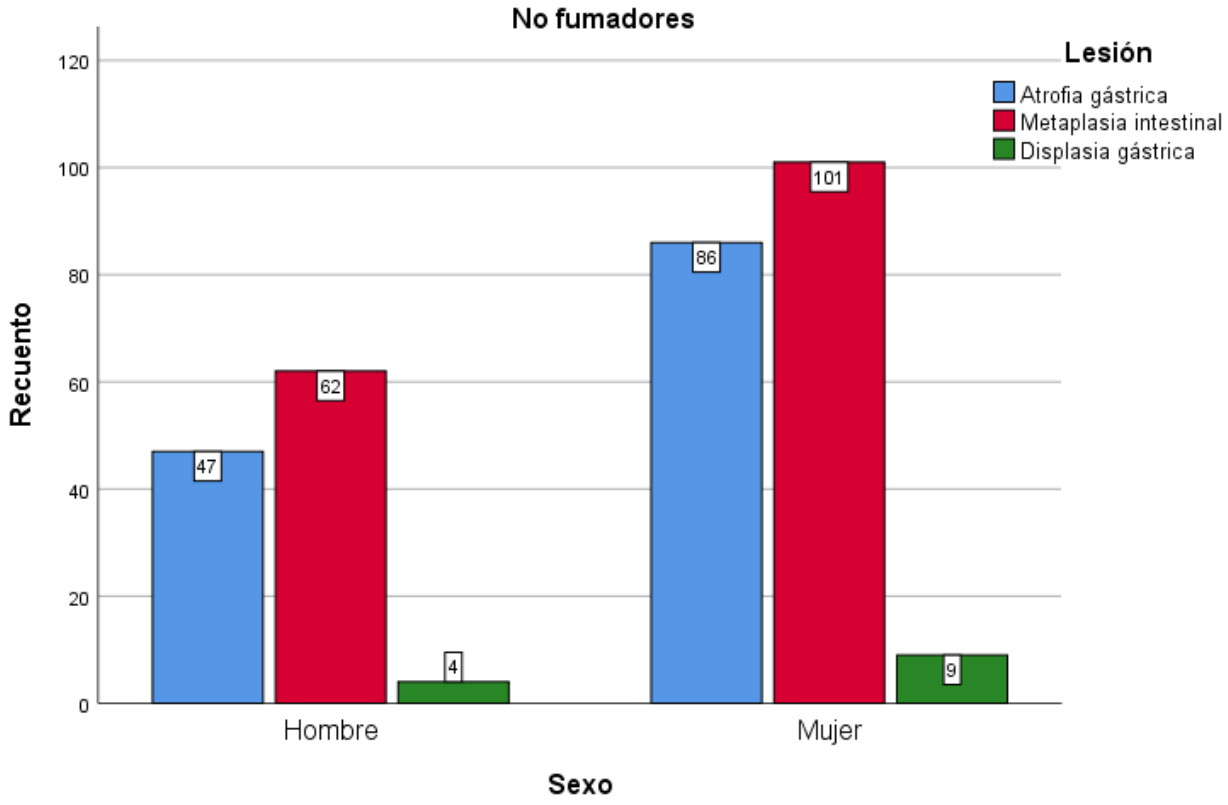


Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

La mayor parte de los individuos fumadores son de sexo masculino. De ellos, la mayoría fue diagnosticada con Metaplasia intestinal (14 casos) y no existieron casos de displasia gástrica. Igualmente, en las mujeres, la mayoría presentó Metaplasia intestinal y tampoco existieron casos de displasia gástrica.

Comparando ambos sexos, los varones fumadores presentaron más casos de lesiones precursoras de cáncer gástrico que las mujeres que fumaban.

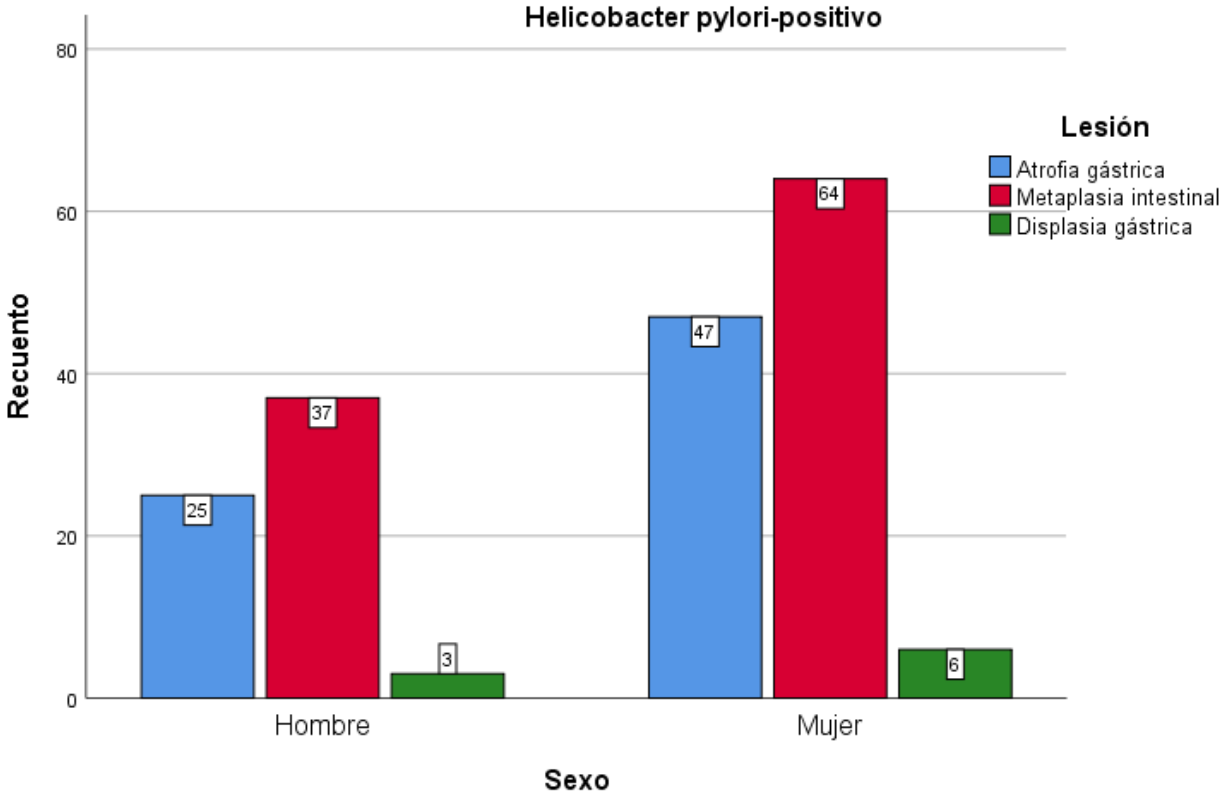
Gráfico 8.- Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico en pacientes no fumadores distribuidos por sexo.



Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

Entre los pacientes que no fuman, la mayoría son de sexo femenino. En este grupo, 101 individuos fueron diagnosticados con Metaplasia intestina, 86 con Atrofia gástrica y 9 individuos presentaron Displasia gástrica. El caso de los varones es similar, la mayoría (62) tuvieron un diagnóstico de Metaplasia intestinal, 47 individuos tuvieron Atrofia gástrica y solamente 4 varones fueron diagnosticados con Displasia gástrica.

Gráfico 9.- Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico en pacientes con infección por *Helicobacter pylori* distribuidos por sexo.

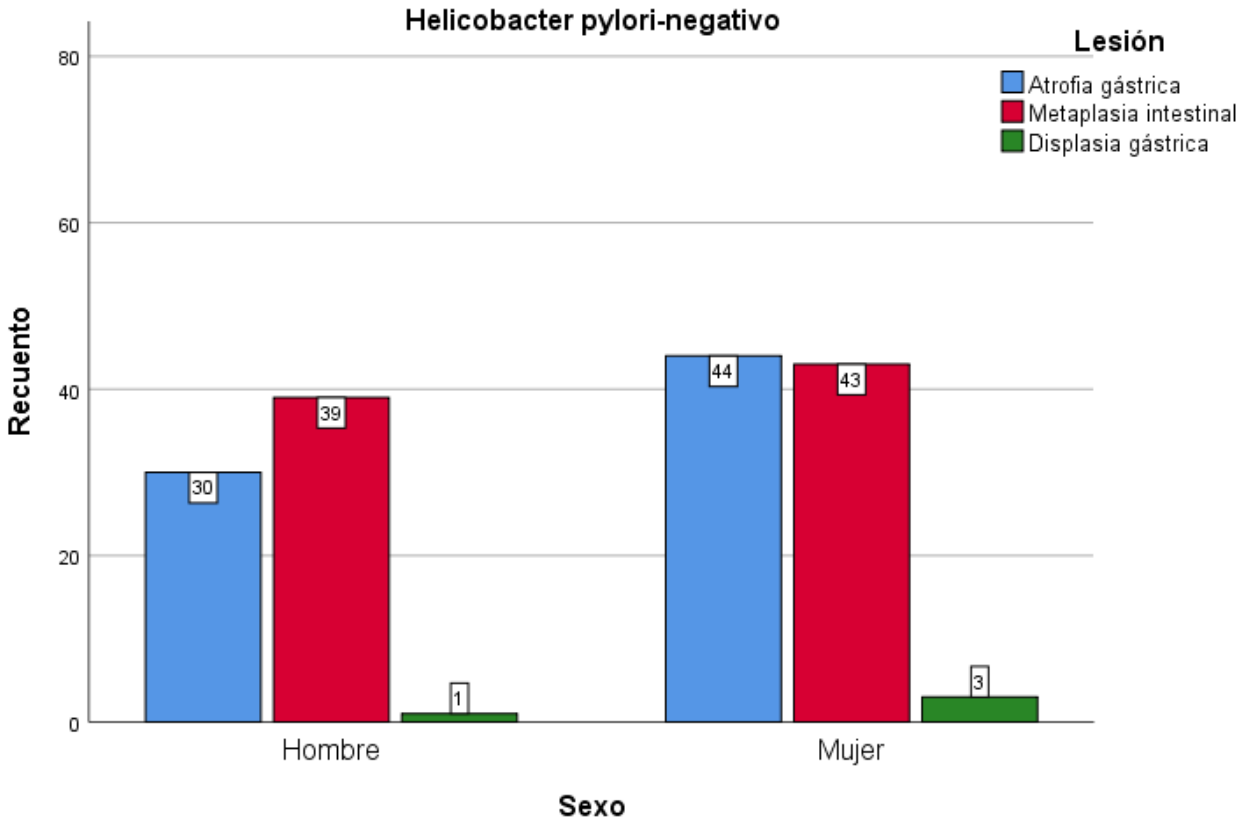


Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

Entre los pacientes que tuvieron infección por *Helicobacter pylori* en la biopsia gástrica, la mayoría fueron mujeres, de entre ellas, la mayoría (64) presentó Metaplasia intestinal, 47 individuos tuvieron Atrofia gástrica y solo 6 personas tuvieron Displasia gástrica.

En el caso de los varones con *Helicobacter pylori*, 37 individuos fueron diagnosticados con Metaplasia intestinal, 25 presentaron Atrofia gástrica y solo 3 individuos tuvieron Displasia gástrica.

Gráfico 10.- Frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico en pacientes sin infección por *Helicobacter pylori* distribuidos por sexo.



Fuente: SPSS 25-Elaborado por el autor.

La mayor parte de los individuos que no tuvieron infección por *H. pylori* son de sexo femenino. De ellas, la mayoría (44) tuvieron un diagnóstico de Atrofia gástrica, 43 individuos tuvieron Metaplasia intestinal y solo 3 mujeres tuvieron Displasia gástrica.

En el caso de los hombres, 39 individuos presentaron Metaplasia intestinal, 30 tuvieron Atrofia gástrica y solamente 1 individuo tuvo un diagnóstico de Displasia gástrica.

Capítulo 5.- Discusión

Las lesiones precursoras de cáncer gástrico constituyen la secuencia de acontecimientos previos que son necesarios para el desarrollo del adenocarcinoma de estómago como neoplasia invasora propiamente dicha. Estas lesiones están asociadas a varios factores tanto genéticos como ambientales que conllevan una mayor probabilidad de desarrollarlas.

Uno de los factores más importantes es la edad, en este sentido, se sabe que la frecuencia de las lesiones precursoras de cáncer de estómago aumenta conforme a la edad de los pacientes. En la presente investigación se pudo encontrar que las lesiones se presentaron de manera más frecuente en pacientes que eran mayores de 60 años, adicionalmente, la mayoría de los individuos eran mujeres. Un estudio publicado en el 2011 también apoya este hallazgo, en este se encontró que la Metaplasia intestinal estuvo presente hasta en el 13,4% de pacientes en edades entre los 60-70 años, en comparación con el 2,3% del grupo de 30-40 años. (den Hoed, y otros, 2011). Según un estudio de Marques-Silva, Areia, Elvas, & Dinis-Ribeiro (2014) se encontró que los pacientes que eran mayores de 40 años tenían 2 veces más riesgo de desarrollar Atrofia gástrica y 3 veces mayor prevalencia de Metaplasia intestinal..

En el presente estudio se encontró que las mujeres son la población que tiene mayor frecuencia de lesiones precursoras de cáncer gástrico. Estos hallazgos difieren con los que se encuentran en la literatura médica puesto que la mayoría menciona que el sexo masculino tiene mayor prevalencia de lesiones premalignas. (Park, y otros, 2016) Sin embargo, existe también literatura que menciona que el sexo no tiene una relación significativa con respecto al desarrollo de este tipo de lesiones (den Hoed, y otros, 2011) (González, y otros, 2010).

La probabilidad de presentar una lesión precursora de cáncer gástrico aumenta sobre todo en pacientes que tienen el hábito de fumar. En el estudio se encontró que la mayoría de

los pacientes no eran fumadores, lo cual contrasta con la evidencia científica que señala que dicho factor conlleva un riesgo importante para su desarrollo. Un estudio longitudinal realizado en el año 2018 encontró que el hábito de fumar tenía una relación estadísticamente significativa con el hallazgo endoscópico de Metaplasia intestinal en individuos varones, pero no en mujeres. El riesgo aumentaba dependiendo de la intensidad del consumo medido en paquetes-año dejando ver así, una clara relación dosis-respuesta con la incidencia de Metaplasia intestinal en varones, pero no en mujeres. (Kim, y otros, 2019). La razón de dicha diferencia aún no es bien conocida. Se cree que factores ambientales o incluso exposiciones ocupacionales podrían jugar un rol importante. En este sentido se cree que la diferencia se debe a que los hombres generalmente tienen mayor consumo de tabaco y alcohol que las mujeres. Además, los estrógenos juegan un papel protector durante la edad reproductiva de las mujeres. (Karimi, Anandasabapathy, Freedman, & Kamangar, 2014)

Por otra parte, la infección por *Helicobacter pylori* es una condición *sine qua non* para el desarrollo de las lesiones precursoras de cáncer gástrico y se sabe que casi siempre está presente en pacientes con estas afecciones. Sin embargo, en la presente investigación se encontró que el 46,8%, es decir, poco menos de la mitad de los individuos no tenían la infección por *H. pylori*, mientras que el 53,2% dio positivo para la infección. Estos resultados contradicen a la literatura, por ejemplo, un estudio realizado en Colombia en el año 2012 encontró que la infección por *H. pylori* estuvo presente en el 73,5% de pacientes con Atrofia gástrica, 52% con Metaplasia intestinal y en el 100% de pacientes con diagnóstico de Displasia gástrica. (Bedoya, y otros, 2012). No obstante, también existen datos que señalan que a medida que las lesiones progresan, la infección por *H. pylori* disminuye. Esto puede deberse a que existen otros factores ambientales y conductuales que perpetúan la inflamación de la mucosa gástrica a pesar de no estar colonizada por *H. pylori*. Adicionalmente, se cree que los cambios histológicos de las lesiones precursoras son esenciales para producir una pérdida gradual de la infección por *H. pylori* y su reemplazo por una microbiota con las capacidades necesarias para colonizar el tejido gástrico modificado y continuar el proceso de carcinogénesis. (Li & Perez, 2018)

Capítulo 6.- Conclusiones y recomendaciones.

6.1. Conclusiones

- La lesión más frecuente en el presente estudio es la Metaplasia intestinal seguida de la Atrofia gástrica y Displasia gástrica.

- La displasia gástrica es la lesión más grave, y fue más frecuente en personas entre 51 a 60 años. Además, la lesión estuvo ausente en personas menores de 50 años.

- Las lesiones precursoras de cáncer de estómago aumentan en frecuencia y gravedad con el avance de la edad, con un pico máximo en el grupo comprendido entre los 61 a 70 años en los hombres y entre los 51 a 60 años en las mujeres.

- La edad media de los individuos fue de 61,7 años. La edad mínima fue de 25 años y la máxima de 91 años.

- La mayor parte de los individuos que presentaba alguna lesión precursora de cáncer de estómago no tenía relación con el hábito de fumar.

- La infección por *H. pylori* estuvo presente en más de la mitad de los individuos con lesiones precursoras de cáncer de estómago.

- En conclusión, la mayoría de individuos con diagnóstico de alguna lesión precursora de cáncer de estómago tiene Metaplasia intestinal, son mujeres que tienen una edad entre 51 a 60 años, no son fumadores y sí presentan infección por *H. pylori.*

6.2.Recomendaciones

- Debido a que estas lesiones constituyen el paso previo hacia el establecimiento del adenocarcinoma gástrico, es de vital importancia darles un seguimiento adecuado, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo conocidos tales como el antecedente familiar de cáncer gástrico.

- Debe evaluarse el beneficio de instaurar la terapia erradicadora para *H. pylori* en el momento en que se realiza el diagnóstico de alguna de las lesiones precursoras de cáncer de estómago.

- Es de gran importancia que en los servicios de Gastroenterología de las instituciones de salud se establezca un protocolo claro y fundamentado en evidencia científica para realizar un manejo adecuado e individualizado de cada paciente que es diagnosticado con estas lesiones.

- Dada la poca evidencia científica existente en el país, es necesario que se realice más investigación sobre la influencia de los factores genéticos y ambientales de la población ecuatoriana y así proponer un manejo que esté acorde a la realidad nacional.

6.3.Limitaciones

- El carácter descriptivo del estudio hizo que no sea posible la realización de un análisis de asociación entre factores de riesgo y las lesiones precursoras de cáncer de estómago.

- No se tomó en cuenta el antecedente de tratamiento erradicador de *H. pylori*, lo cual pudo haber influido en el resultado de la biopsia gástrica respecto a la presencia o no de infección por *H. pylori*.

- No se consideraron los casos que posiblemente tuvieron gastritis autoinmune por lo cual la cifra de gastritis atrófica puede no ser muy fidedigna.

Bibliografía. –

1. International Agency for Research on Cancer. (2012). *Biological agents: A review of human carcinogens.* Lyon: IARC Monographs Working Group.
2. Ajdarkosh, H., Sohrabi, M., Moradniani, M., Rakhshani, N., Sotodeh, M., Hemmasi, G., . . . Zamani, F. (2015). Prevalence of gastric precancerous lesions among chronic dyspeptic patients and related common risk factors. *European Journal of Cancer Prevention* , 400-406.
3. Akbari, M., Tabrizi, R., Kardeh, S., & Lankarani, K. (2019). Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 1-23.
4. Bedoya, Á., Sansón, F., Yépez, Y., Santacruz, C., Cifuentes, Y., & Calvache, D. (2012). Prevalensia y severidad de las lesiones precursoras de malignidad en un área de alto riesgo de cáncer gástrico. Pasto 2012. *Revista colombiana de Gastroenterología*, 275-281.
5. Cancer.net. (enero de 2019). *Cáncer de estómago: Estadísticas*. Recuperado el 3 de noviembre de 2019, de American Society of Clinical Oncology: https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-est%C3%B3mago/estad%C3%ADsticas
6. Chacaltana, A., Soriano, C., & Frisancho, O. (2012). Factores de Riesgo Asociados a Metaplasia Intestinal Gástrica en Pacientes sin Enfermedad Gastroduodenal Signifcativa. ¿Está Siempre Asociada la Infección por Helicobacter Pylori? *Revista de Gastroenterología del Perú*, 50-57.
7. Chapelle, N., Péron, M., Mosnier, J.-F., Quénéhervé, L., Coron, E., Bourget, A., . . . Matysiak-Budnik, T. (2019). Prevalence, Characteristics and Endoscopic Management of Gastric Premalignant Lesions in France. *Digestive Diseases*, 1-7.

8. Chen, H.-N., Wang, Z., Li, X., & Zhou, Z.-G. (2015). Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer* , 166-175.

9. Correa, P., & Piazuelo, B. (2012). The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*, 2-9.

10. Correa, P., & Piazuelo, B. (2013). The Gastric Precancerous Cascade. *Journal of clinical and experimental pathology*, 1-8.

11. de Martel, C., Forman, D., & Plummer, M. (2013). Gastric Cancer: Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology Clinics of North America*, 219-240.

12. de Vries, A., & Kuipers, E. (2007). Epidemiology of Premalignant Gastric Lesions: Implications for the Development of Screening and Surveillance Strategies. *Helicobacter*, 22-31.

13. den Hoed, C., van Eijck, B., Capelle, L., van Dekken, H., Biermann, K., Siersema, P., & Kuipers, E. (2011). The prevalence of premalignant gastric lesions in asymptomatic patients: Predicting the future incidence of gastric cancer. *European Journal of Cancer*, 1211-1218.

14. Flores, L., Bravo, M. M., Kasamatsu, E., Lazcano, E., Martinez, T., Torres, J., . . . Kato, I. (2020). Risk factors for gastric precancerous and cancers lesions in Latin American counties with difference gastric cancer risk. *Cancer Epidemiology*, 1-8.

15. Giroux, V., & Rustgi, A. (2017). Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nature reviews cancer*, 594–604.

16. Gomez, J., & Wang, A. (2014). Gastric Intestinal Metaplasia and Early Gastric Cancer in the West: A Changing Paradigm. *Gastroenterology & Hepatology*, 369-378.

17. González, C., Pardo, M. L., Ruiz, J., Alonso, P., Bonet, C., García, R., . . . Sanz-Anquela, J. M. (2010). Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. *International Journal of Cancer*, 2654-2660.

18. González, C., Sanz, J., Companioni, O., Bonet, C., Berdasco, M., Lopez, C., . . . Gisbert, J. (2015). Incomplete type of intestinal metaplasia has the highest risk to progress to gastric cancer: results of the Spanish follow-up multicenter study. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 953–958.

19. Jain, V., Kawale, D., Jain, S., Waghmare, C., & Pemmaraju, G. (2019). Various addiction patterns, dietary habits, associated medical problems, and socioeconomic status in gastrointestinal malignancies: A prospective study in rural area of Maharashtra, India. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 104-107.

20. Karimi, P., Anandasabapathy, S., Freedman, N., & Kamangar, F. (2014). Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 700-713.

21. Kim, K., Chang, Y., Ahn, J., Yang, H.-J., Jung, J. Y., Kim, S., . . . Ryu, S. (2019). Body Mass Index and Risk of Intestinal Metaplasia: A Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 789-797.

22. Kim, K., Chang, Y., Ahn, J., Yang, H.-J., Jung, J. Y., Kim, S., . . . Ryu, S. (2019). Smoking and Urinary Cotinine Levels Are Predictors of Increased Risk for Gastric Intestinal Metaplasia. *Cancer Research*, 676-684.

23. Kim, N., Youn, C. H., Kim, A.-S., Ko, H.-J., Kim, H.-M., Moon, H., & Park, S. (2017). Associations between Body Mass Index and Chronic Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia. *Korean Journal of Gastroenterology*, 81-88.

24. Lahner, E., Esposito, G., Galli, G., & Annibale, B. (2015). Atrophic gastritis and pre-malignant gastric lesions. *Translational Gastrointestinal Cancer*, 272-281.

25. Lee, J. Y., Kim, N., Lee, H. S., & Oh, J. (2014). Correlations Among Endoscopic, Histologic and Serologic Diagnoses for the Assessment of Atrophic Gastritis. *Journal of cancer prevention*, 47-55.

26. Liu, J., Sun, L.-P., Gong, Y.-H., & Yuan, Y. (2010). Risk Factors of Precancerous Gastric Lesions in A Population at High Risk of Gastric Cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 267-273.

27. Marques-Silva, L., Areia, M., Elvas, L., & Dinis-Ribeiro, M. (2014). Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 378-387.

28. Ministerio de Salud Pública de Uruguay. (2010). *Manual nacional de abordaje del tabaquismo en el Primer nivel de atención.* Montevideo.

29. O`Toole, M. (2013). *Mosby`s Medical Dictionary.* St. Louis: Elsevier.

30. OMS. (12 de septiembre de 2018). *Cáncer: Datos y cifras*. Recuperado el 3 de noviembre de 2019, de sitio web de la Organización Mundial de la Salud: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

31. Park, Y. M., Kim, J.-H., Baik, S. J., Park, J. J., Youn, Y. H., & Park, H. (2016). Clinical risk assessment for gastric cancer in asymptomatic population after a health chek-up. An individualized consideration of the risk factors. *Medicine*, 1-7.

32. Peleteiro, B., Bastos, A., Ferro, A., & Lunet, N. (2014). Prevalence of Helicobacter pylori Infection Worldwide: A Systematic Review of Studies with National Coverage. *Digestive Diseases and Sciences*, 1698-1709.

33. Pimentel, P., Libanio, D., Marcos, R., Areia, M., & Leja, M. (2019). Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP) guideline 2019. *Endoscopy*, 365-388.

34. Raei, N., Behrouz, B., Zahri, S., & Latif-Navid, S. (2016). Helicobacter pylori Infection and Dietary Factors Act Synergistically to Promote Gastric Cancer. *Asian Pacifc Journal of Cancer Prevention*, 917-921.

35. Rodríguez, K., Franceschi, M., Noto, A., Miraglia, C., Nouvenne, A., Leandro, G., . . . Di Mario, F. (2018). Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis. *Acta biomédica*, 88-92.

36. Rokkas, T., Sechopoulos, P., Pistiolas, D., Margantinis, G., & Koukoulis, G. (2010). Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric

cancer patients: a meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 1128-1133.

37. Rugge, M., Chukov, S., Pasechnikov, V., Nitti, D., & Graham, D. (2010). Pathology of gastric cancer, precancerous conditions and precancerous mucosal lesions. En V. Pasechnikov, *Gastric Cancer: Diagnosis, Early Prevention, and Treatment* (pág. 129). New York: Nova Science Publishers Inc.

38. Salazar, C., Francois, F., Li, Y., Corby, P., Hays, R., Leung, C., . . . Chen, Y. (2012). Association between oral health and gastric precancerous lesions. *Carcinogenesis: Integrative Cancer Research*, 399-403.

39. Sanz, J., Blasco, A., Arrinda, J., & Olmedilla, G. (2005). PATOLOGÍA GÁSTRICA: Lesiones precursoras de cáncer gástrico. Revisión. *7º Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica*, (págs. 1-29). Madrid. Obtenido de sitio web de Comunidad Virtual de Anatomía Patológica.

40. Song, H., Guncha, I., Ploner, A., Ericsson, J., Nyren, O., & Ye, W. (2017). Family history of gastric mucosal abnormality and the risk of gastric cancer: a populationbased observational study. *International Journal of Epidemiology*, 1-10.

41. Song, H., Guncha, I., Zheng, Z., Ericsson, J., Nyrén, O., & Ye, W. (2015). Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *British Medical Journal*, 1-7.

42. Srivastava, A., & Lauwers, G. (2008). Gastric epithelial dysplasia: The Western perspective. *Digestive and Liver Disease* , 641-649.

43. Sung, J. (2016). Diagnosis and management of gastric dysplasia. *The Korean Journal of Internal Medicine* , 201-209.

44. Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., . . . Schlemper, R. (2001). Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *The New England Journal of Medicine*, 784-789.

45. Wang, X., Lu, B., Meng, L., Fan, Y., Zhang, S., & Li, M. (2017). The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1-6.

46. Watari, J., Chen, N., Amenta, P., Fukui, H., Oshima, T., Tomita, T., . . . Das, K. (2014). Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World Journal of Gastroenterology*, 5461-5473.

47. Weledji, E. P. (2018). The Pathogenesis of Gastric Carcinoma. *Surgery, Gastroenterology and Oncology Journal*, 106-114.

48. Wu, Y., Fan, Y., Jiang, Y., Wang, Y., Liu, H., & Wei, M. (2013). Analysis of risk factors associated with precancerous lesion of gastric cancer in patients from eastern China: A comparative study. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 205-209.

49. Wunder, C., Churin, Y., Winau, F., Warnecke, D., Vieth, M., Lindner, B., . . . Meyer, T. (2006). Cholesterol glucosylation promotes immune evasion by Helicobacter pylori. *Nature Medicine*, 1030-1038.

50. Yakirevich, E., & Resnick, M. (2013). Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterology Clinics of North America*, 261-284.

51. Young, J., Forman, D., Agung, L., Yamaoka, Y., & Crabtree, J. (2018). Epidemiology of Helicobacter pylori and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins*, 1-20.

52. Zhou, J., Teng, R., Xu, C., Wang, Q., Guo, J., Xu, C., . . . Wang, L. (2013). Overexpression of ERα inhibits proliferation and invasion of MKN28 gastric cancer cells by suppressing β-catenin. *Oncology Reports*, 1622-1630.