



**DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
PROYECTO DE GRADO II**

**MONOGRAFÍA PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO
CÁNCER GÁSTRICO Y SU APROXIMACIÓN EN COLOMBIA**

AUTORES:

**FARID CASTRO HERNANDEZ
YESICA GONZALEZ QUINTERO
CAROLINA HERRERA PICO
EUGENIA JULIO GONZALEZ
CARMEN SÁNCHEZ PÉREZ
NATALIA SIERRA CUBILLOS**

ASESOR METODOLÓGICO: LUZ DARY QUINTERO TORRES

**Barranquilla, Colombia
25 de Noviembre del 2020**

UNIVERSIDAD DEL NORTE
DIVISIÓN CIENCIAS DE LA SALUD
PROYECTO DE GRADO II

Barranquilla, 25 de noviembre de 2020.

Asesor Científico:

Firma:

Asesor Metodológico:

Firma:

Jurado:

Firma: _

TABLA DE CONTENIDO

	Página
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO I. TENDENCIA GLOBAL Y REGIONAL DEL CÁNCER GÁSTRICO	6
1.1 Tendencia en la incidencia del cáncer gástrico	9
1.2 Tendencia en la mortalidad del cáncer gástrico	13
CAPÍTULO II. FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER GÁSTRICO	
2.1 Fisiopatología	16
2.2. Factores de riesgo	19
CAPÍTULO III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO	26
3.1 Manifestaciones clínicas	26
3.2 Diagnóstico	34
3.3 Tratamiento	35
CAPÍTULO IV. CÁNCER GÁSTRICO EN COLOMBIA	
4.1 Estadísticas colombianas	41
4.2 Factores de riesgo	42
4.3 Guías disponibles en Colombia	43
4.4 Protocolos de diagnóstico y tratamiento	44
CONCLUSIONES	46
RECOMENDACIONES	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

RESUMEN

Los trastornos gástricos son de las principales causas de enfermedad en el mundo, siendo más frecuente las lesiones de tipo inflamatorio (como gastritis aguda y crónica, enfermedad ulcerosa péptica) y las de tipo neoplásico, que comprende desde lesiones benignas como pólipos gástricos hasta lesiones malignas como linfomas, tumor carcinoide y el adenocarcinoma gástrico, siendo este último la neoplasia maligna más frecuente (80-90% de los casos). Por sus síntomas tempranos similares a la gastritis crónica, puede pasar desapercibido durante largo tiempo y diagnosticarse en estadios avanzados. Es además una neoplasia con gran capacidad de metástasis, que afecta principalmente a estructuras intraabdominales e hígado. Por su parte, el tratamiento más efectivo obedece a la resección quirúrgica total del tumor.

Dentro de los factores de riesgo se describen el consumo de comida ahumada y salada, así como alimentos contaminados o con algún grado de descomposición, la pobre ingesta de frutas y verduras, alcoholismo, tabaquismo, y la más importante: infección por *Helicobacter Pylori*, que se relaciona con una probabilidad 6 veces mayor de padecer esta patología. En esta revisión se examina y describe el estado del arte del cáncer gástrico, incluyendo la información más actualizada sobre su fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico, tratamiento y datos epidemiológicos en Colombia de la manera más objetiva posible.

INTRODUCCIÓN

La siguiente monografía se ha realizado a partir de la recopilación de la evidencia reciente disponible, con el objetivo de brindar una descripción detallada de los factores que resultan ser más relevantes del cáncer gástrico y mostrar la situación en el país de este problema de salud pública.

El cáncer gástrico es uno de los cánceres más frecuentes y con mayores tasas de mortalidad en el mundo, a nivel nacional tiene un comportamiento parecido y se ha descrito una relación entre la altitud y la incidencia de este cáncer, así como la relación con múltiples factores de riesgo para su desarrollo como la dieta, el sexo, la genética y la principal causa es la infección por *Helicobacter Pylori*.

En Colombia no se le realiza un seguimiento tan estricto a las tasas de incidencia de este cáncer que resultan fundamentales para la implementación de medidas que busquen tratar de mejorar el estadio en el que se diagnostica, aumentando así las posibilidades de supervivencia en estos pacientes.

El contenido se organiza en 4 capítulos principales en donde se revisará las I. generalidades, que engloba lo referente a la epidemiología, la clasificación y formas de presentación así como también toca a grosso modo datos sobre los factores de riesgo. En el capítulo II. fisiopatología y factores de riesgo, se aborda el papel de la *Helicobacter pylori* en la generación de lesiones y cómo éstas progresan hacia el proceso maligno, así como también se describen procesos no infecciosos que aumentan la probabilidad de desarrollar ésta neoplasia. En el capítulo III. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, se describen las distintas expresiones clínicas y los síndromes que se constituyen como parte de la presentación de ésta entidad, además de ello, se describen las técnicas diagnósticas y se exponen las formas de clasificación y estadiaje de las lesiones, así como las opciones de tratamiento disponibles. Por último, en el capítulo IV. Estadísticas colombianas, se presentan las tasas de incidencia, mortalidad y supervivencia en el territorio nacional.

CAPÍTULO I

TENDENCIA GLOBAL Y REGIONAL DEL CÁNCER GÁSTRICO

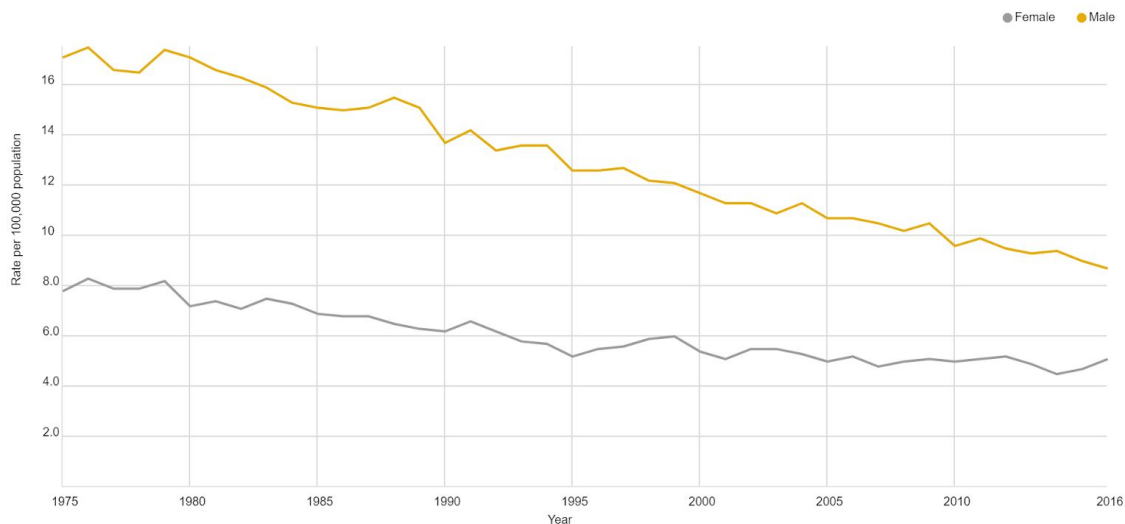
El cáncer gástrico es un problema de salud pública de gran importancia. Representa el quinto tipo de cáncer más diagnosticado a nivel mundial en 2018, equivalente a 1,000,000 de casos nuevos, y se ubica en el tercer puesto entre las causas de muerte por cáncer reportadas, solo después del cáncer de pulmón y el colorrectal, produciendo un estimado de 783,000 muertes cada año (1).

A pesar de lo alarmantes que puedan parecer estas cifras es importante denotar que a través de los años la tendencia global del cáncer gástrico ha estado dirigida al descenso, lo cual se ve reflejado en los cambios de las tasas de incidencia y número de muertes con el pasar de las décadas (2) como se ve reflejado a continuación en la tabla 1 y como también es apreciable en los países más desarrollados a través del tiempo, lo cual se puede apreciar al observar las tasas de incidencias a través de los años en Estados Unidos (Gráfico 1)

Trends in incidence rates, 1975-2016

by sex, for stomach

Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.



Data Sources: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 9 registries, National Cancer Institute, 2019
© 2020 American Cancer Society

CancerStatisticsCenter.cancer.org

Gráfico 1. Tomado de: American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics [Internet]. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics. Disponible en: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/>

	Incidence			Deaths			DALYs		
	Number of incident cases	Age-standardised incidence rate (per 100 000 population)	Percentage change in rates, 1990-2017	Number of deaths	Age-standardised death rate (per 100 000 population)	Percentage change in rates, 1990-2017	Number of DALYs	Age-standardised DALYs rate (per 100 000 population)	Percentage change in rates, 1990-2017
Global	1 220 662 (1 189 032 to 1 254 563)	15.4 (15.0 to 15.8)	-28.0 (-30.5 to -25.4)	864 989 (848 254 to 884 655)	11.0 (10.8 to 11.2)	-43.2 (-45.1 to -41.4)	19 130 771 (18 738 585 to 19 569 409)	235.9 (231.1 to 241.3)	-47.1 (-49.0 to -45.3)
Males	799 309 (771 025 to 830 413)	21.7 (21.0 to 22.6)	-24.0 (-27.0 to -20.7)	546 441 (530 918 to 564 028)	15.2 (14.8 to 15.7)	-41.4 (-43.4 to -38.9)	12 248 716 (11 898 092 to 12 645 097)	317.8 (308.8 to 327.9)	-45.4 (-47.6 to -43.0)
Females	421 353 (408 084 to 434 424)	9.9 (9.6 to 10.2)	-35.6 (-39.3 to -32.3)	318 548 (309 796 to 327 854)	7.5 (7.3 to 7.7)	-46.9 (-50.0 to -44.4)	6 882 055 (6 683 617 to 7 083 864)	163.0 (158.3 to 167.8)	-50.0 (-53.0 to -47.5)
Andean Latin America	8925 (8194 to 9658)	16.6 (15.2 to 18.0)	-33.2 (-39.2 to -26.6)	9130 (8408 to 9901)	17.1 (15.7 to 18.5)	-35.9 (-41.4 to -29.7)	193 905 (176 702 to 210 939)	353.5 (322.4 to 384.4)	-38.3 (-44.2 to -31.9)
Australasia	4263 (3845 to 4692)	8.8 (7.9 to 9.7)	-24.9 (-32.4 to -17.1)	2233 (2052 to 2429)	4.4 (4.1 to 4.8)	-47.4 (-51.7 to -42.8)	39 703 (36 268 to 43 401)	88.4 (80.7 to 96.6)	-47.6 (-52.2 to -42.5)
Caribbean	4033 (3769 to 4342)	7.9 (7.4 to 8.5)	-25.2 (-30.4 to -19.6)	3684 (3438 to 3966)	7.3 (6.8 to 7.8)	-34.1 (-38.6 to -29.3)	83 446 (77 493 to 90 753)	164.4 (152.5 to 178.7)	-31.1 (-36.2 to -25.2)
Central Asia	10 513 (10 059 to 10 965)	14.1 (13.5 to 14.7)	-38.9 (-41.6 to -36.2)	10 331 (9891 to 10 769)	14.3 (13.8 to 14.9)	-39.0 (-41.7 to -36.4)	273 093 (260 966 to 285 850)	340.0 (325.0 to 354.6)	-42.7 (-45.3 to -40.1)
Central Europe	19 794 (19 194 to 20 462)	9.4 (9.1 to 9.7)	-43.3 (-45.4 to -41.2)	18 570 (18 014 to 19 135)	8.6 (8.4 to 8.9)	-48.7 (-50.5 to -46.8)	379 211 (367 809 to 391 374)	189.9 (184.0 to 196.0)	-50.0 (-51.8 to -48.0)
Central Latin America	29 601 (28 255 to 31 008)	12.9 (12.3 to 13.5)	-16.9 (-20.8 to -12.7)	21 226 (20 432 to 22 007)	9.3 (9.0 to 9.7)	-41.6 (-43.8 to -39.4)	487 298 (468 124 to 506 160)	203.8 (195.8 to 211.7)	-38.9 (-41.4 to -36.6)
Central sub-Saharan Africa	3555 (3106 to 4009)	7.1 (6.3 to 8.0)	-34.3 (-43.2 to -24.4)	3551 (3110 to 3990)	7.6 (6.7 to 8.5)	-33.9 (-42.7 to -24.2)	100 529 (87 599 to 113 903)	173.0 (151.3 to 195.0)	-34.9 (-44.5 to -24.0)
East Asia	583 758 (554 933 to 612 688)	28.6 (27.3 to 30.0)	-14.7 (-21.5 to -8.9)	371 288 (356 398 to 387 201)	18.7 (17.9 to 19.5)	-44.5 (-48.7 to -41.0)	8 175 270 (7834 190 to 8 543 708)	389.5 (373.5 to 407.2)	-49.7 (-53.3 to -46.6)
Eastern Europe	59 809 (57 983 to 61 663)	17.7 (17.2 to 18.3)	-39.5 (-41.4 to -37.5)	43 943 (42 870 to 45 173)	12.8 (12.5 to 13.1)	-51.9 (-52.9 to -50.8)	1 014 257 (987 340 to 1 043 869)	308.7 (300.7 to 317.3)	-53.5 (-54.5 to -52.5)
Eastern sub-Saharan Africa	10 056 (9361 to 10 804)	6.4 (5.9 to 6.8)	-40.2 (-46.5 to -32.8)	10 087 (9391 to 10 828)	6.8 (6.3 to 7.3)	-39.3 (-45.3 to -32.5)	280 901 (261 364 to 301 544)	155.8 (145.0 to 167.4)	-41.9 (-48.7 to -33.7)
High-income Asia Pacific	131 636 (125 691 to 138 437)	29.5 (28.2 to 31.0)	-48.7 (-51.1 to -45.9)	68 042 (65 688 to 71 099)	14.2 (13.7 to 14.8)	-56.7 (-58.3 to -54.7)	1 099 094 (1 056 842 to 1 147 281)	280.0 (268.6 to 292.3)	-62.4 (-63.8 to -60.6)
High-income North America	39 247 (37 998 to 40 539)	6.5 (6.3 to 6.7)	-20.4 (-23.3 to -17.4)	22 159 (21 591 to 22 750)	3.6 (3.5 to 3.7)	-40.0 (-41.7 to -38.3)	419 819 (407 273 to 431 498)	74.5 (72.3 to 76.7)	-39.2 (-41.3 to -37.2)
North Africa and Middle East	35 755 (33 988 to 37 539)	8.7 (8.3 to 9.1)	-35.6 (-40.7 to -29.7)	34 530 (32 838 to 36 201)	8.8 (8.4 to 9.2)	-37.4 (-42.1 to -31.9)	857 927 (809 034 to 906 399)	189.0 (179.0 to 198.9)	-42.2 (-46.9 to -36.5)
Oceania	988 (815 to 1177)	13.8 (11.7 to 16.1)	-14.5 (-25.6 to -3.0)	913 (758 to 1077)	14.0 (11.9 to 16.1)	-14.5 (-24.8 to -3.4)	30 288 (24 766 to 36 707)	358.4 (297.2 to 423.6)	-15.4 (-28.2 to -1.9)
South Asia	96 577 (91 436 to 101 062)	7.2 (6.8 to 7.5)	-30.9 (-37.2 to -25.0)	96 652 (91 276 to 101 052)	7.5 (7.0 to 7.8)	-30.2 (-36.6 to -24.6)	2 626 634 (2 487 690 to 2 747 242)	178.2 (168.5 to 186.2)	-33.0 (-39.4 to -27.3)
Southeast Asia	39 191 (36 559 to 42 265)	6.8 (6.4 to 7.3)	-43.8 (-49.0 to -38.2)	38 871 (36 283 to 41 869)	7.0 (6.6 to 7.6)	-44.7 (-49.7 to -39.4)	960 904 (893 460 to 1 038 037)	154.1 (143.5 to 166.3)	-48.1 (-53.3 to -42.3)
Southern Latin America	10 145 (9 436 to 10 956)	12.4 (11.5 to 13.4)	-34.1 (-39.0 to -28.5)	10 203 (9 515 to 10 988)	12.3 (11.5 to 13.2)	-38.3 (-42.8 to -33.1)	203 392 (188 154 to 220 430)	253.8 (234.7 to 275.1)	-40.4 (-45.0 to -35.0)
Southern sub-Saharan Africa	2839 (2706 to 2979)	5.2 (5.0 to 5.4)	-27.3 (-32.3 to -22.2)	2910 (2779 to 3052)	5.5 (5.3 to 5.8)	-26.2 (-31.3 to -21.0)	73 206 (69 472 to 77 098)	123.3 (117.3 to 129.6)	-30.7 (-35.8 to -25.5)
Tropical Latin America	21 823 (21 369 to 22 331)	9.5 (9.3 to 9.7)	-40.2 (-41.8 to -38.5)	21 140 (20 734 to 21 550)	9.3 (9.1 to 9.4)	-44.9 (-46.3 to -43.6)	482 998 (473 844 to 492 741)	203.0 (199.3 to 207.1)	-44.1 (-45.6 to -42.8)
Western Europe	95 266 (90 462 to 100 111)	10.5 (10.0 to 11.0)	-37.4 (-40.6 to -34.2)	62 213 (59 851 to 64 525)	6.4 (6.2 to 6.7)	-54.3 (-56.0 to -52.6)	1 025 787 (984 851 to 1 066 633)	125.4 (120.2 to 130.4)	-55.1 (-56.9 to -53.3)
Western sub-Saharan Africa	12 890 (11 719 to 14 193)	7.7 (7.1 to 8.5)	-20.5 (-27.9 to -11.3)	13 311 (12 153 to 14 701)	8.4 (7.7 to 9.2)	-19.5 (-27.1 to -9.9)	323 109 (293 082 to 359 119)	167.9 (152.9 to 185.7)	-23.8 (-30.9 to -14.8)

Data in parentheses are 95% uncertainty intervals. DALY=disability-adjusted life-year. GBD=Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study.

Table: Incident cases of deaths and DALYs of stomach cancer in 2017, and percentage change of age-standardised rates by sex and GBD region

Table 1. Tomado de The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 (thelancet.com)

1.1 Tendencia en la incidencia de cáncer gástrico

Con respecto a la población mundial, hasta el año 2018 la mayor incidencia de cáncer gástrico en relación al territorio se presenta principalmente en el Este de Asia, Este y Centro de Europa y en Sudamérica (1). Un estudio publicado en el año 2017 demostró que Cuba presentaba las tasas de mortalidad más altas, mientras que México tenía las tasas de predicción más bajas de cáncer gástrico en Latinoamérica (1).

A pesar de que el cáncer gástrico es una causa importante de muerte para ambos sexos, hay una distinción importante con respecto a la tasa de incidencia por sexos, siendo que el cáncer gástrico se presenta de dos a tres veces más en la población masculina con respecto a la femenina (3), lo cual se puede observar en cifras de incidencia por territorios tanto de 2017 (Gráfico 2), como de 2018 (Grafico 3).

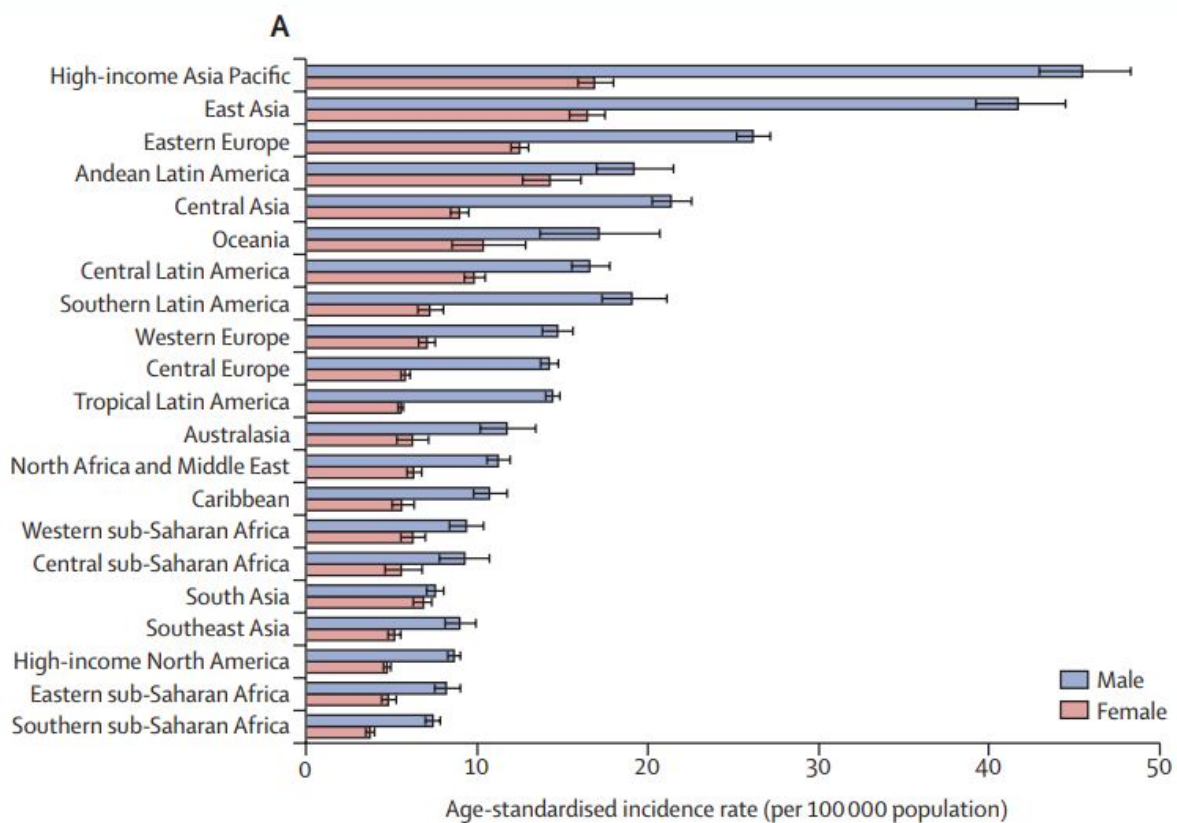


Gráfico 2. Tomado de The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 (thelancet.com)

Age standardized (World) incidence rates, stomach, by sex

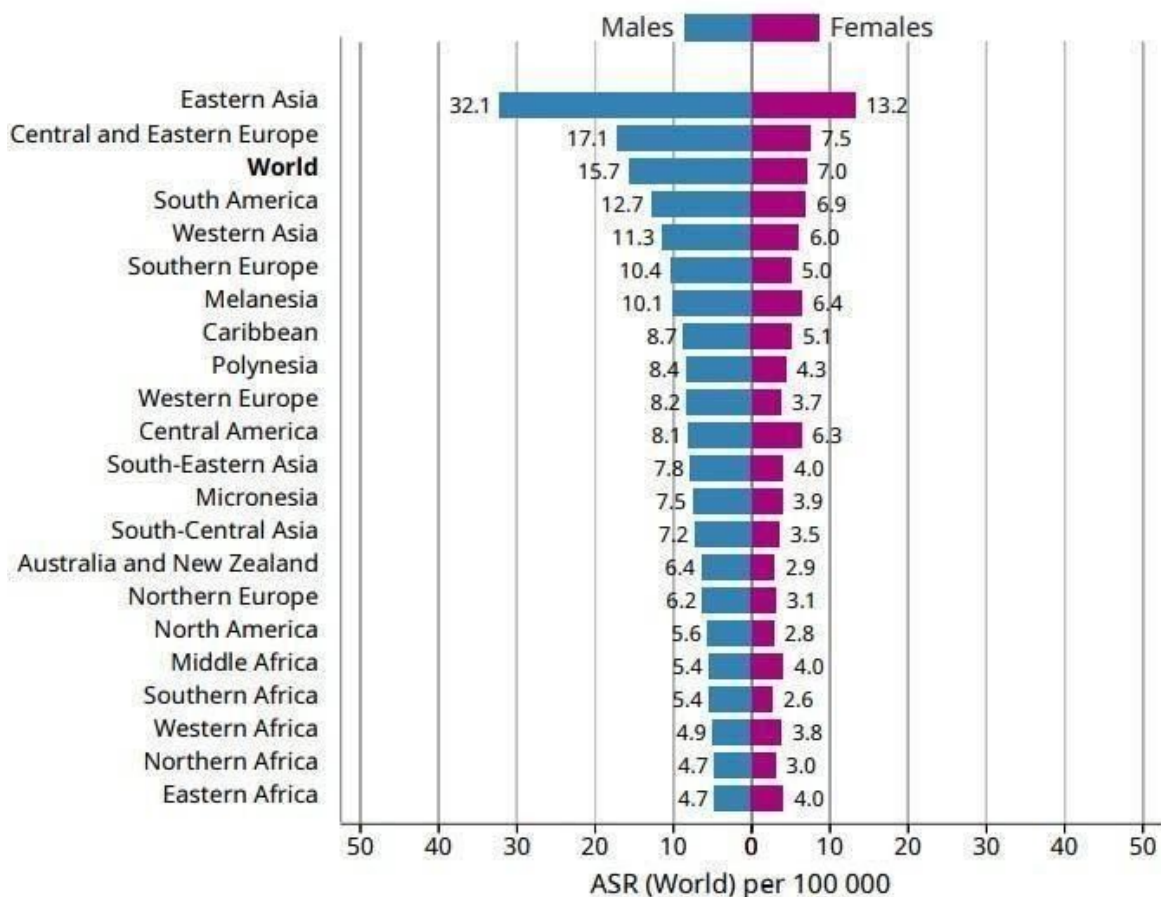


Gráfico 3. Tomado de: International Agency for Research on Cancer [Internet]. Stomach cancer: Globocan 2018. Glob cancer Obs [Internet]. 2018;876:1–2.

En cuanto a incidencia, no se pueden dejar de lado los numerosos factores de riesgo asociados a la aparición de esta patología que influyen significativamente en la incidencia de la enfermedad. Estos factores de riesgo no solo incluyen aquellos relacionados con el sistema gastrointestinal como podría ser la dieta (consumo de alimentos fritos, ricos en sal, alcohol, consumo de tabaco, entre otros), la genética o los antecedentes médicos, sino además factores tales como el género, la exposición a materiales calcáreos como el cemento u otros minerales y a la radiación ionizante.

Dentro de los factores de riesgo para AG se describen el consumo de comida ahumada y salada así como alimentos contaminados, preservados con sal o con algún grado de descomposición, la poca ingesta de frutas y verduras, alcoholismo, tabaquismo, infección por H.Pylori y obesidad (4,5).

La infección por *Helicobacter Pylori* es la causa más importante y se relaciona con un aumento de 6 veces más la probabilidad de padecer cáncer gástrico (6). Cuando se produce una inflamación estomacal crónica producto de una infección por H. Pylori, la interacción de distintos factores como pueden ser las citotoxinas o agentes modificadores del pH y radicales libres van a generar atrofia de las células glandulares gástricas, estas últimas como mecanismo de defensa para “reparar el daño” que se está produciendo, aumentan su velocidad de multiplicación y actividad.

Es sabido que al generarse un incremento en la actividad celular empiezan a entrar en juego distintos factores como puede ser la apoptosis, la proliferación celular acelerada descontrolada y algunas modificaciones genéticas anómalas sobre genes supresores de tumores pueden llevar a que ocurra una inflamación atrófica crónica asociada con un proceso oncogénico (7).

La genética juega un rol importante dentro de la predisposición de ciertos grupos poblacionales y dentro de la progresión y comportamiento de los mismos cánceres por sí mismos. Con base en esto, la red de investigación del Atlas del Genoma del Cáncer a través de un perfilamiento genético realizado a 295 muestras de casos de AG identifica de 4 subgrupos de tumores a través de una serie de análisis estadísticos, dentro de los cuales observamos: Un grupo positivo por el virus del Epstein-Barr (26 casos), tumores por inestabilidad de microsatélites o hipermutados (64 casos), tumores genómicamente estables (58 casos) y tumores cromosómicamente inestables (147 casos). Dentro de estos resultados también es posible observar que con respecto a los sexos, los casos de pacientes con tumores positivos para el Virus del Epstein-Barr 81% de estos eran hombres mientras que en el grupo de los tumores por inestabilidad de microsatélites o hipermutados la mayoría de los casos (56%) se presentaron en mujeres (8,9).

Existe vasta evidencia procedente de estudios de casos y controles (10) que señala la relación entre un alto consumo de frutas y verduras con la reducción de ciertos orígenes del cáncer. Esto resulta de suma importancia ya que al ser un cáncer tan común en la población global, quizá como intento de medidas de contención por las mismas personas a lo largo del tiempo, se han tratado de buscar opciones que permitan explorar alternativas de prevención basadas en la administración o toma regular de preparaciones lo más naturales posibles. No obstante, los estudios prospectivos acerca de este mismo tópico no muestran resultados que permitan establecer un efecto protector de los mismos contra el cáncer gástrico (11).

La evidencia observada en un estudio doble ciego entre un tratamiento único con Amoxicilina/Omeprazol y suplementos vitamínicos o preparaciones a base de ajo en la que se observó que no había evidencia que concluya que los tratamientos preventivos con suplementos vitamínicos o preparaciones a bases de ajo alterarán de forma favorable la distribución de las lesiones pre-cancerosas así como la progresión patológica o las tasas de regresión (12).

Con base al conocimiento general de las preparaciones naturales y del papel del estrés oxidativo, la población general y quizá algún volumen de personal médico ha optado por recomendaciones acerca de la administración de suplementos vitamínicos sin que exista evidencia que lo recomiende o que muestre algún resultado favorable contra placebos (13,14), situaciones que una vez más podrían contribuir a una falsa sensación de protección que lleve por lo tanto a un descuido en otras áreas importantes para la prevención.

Lo cierto acerca del papel de las comidas con rol en la prevención del AG es que no es sencillo determinar los beneficios de alimentos específicos, debido al conjunto de interacciones y sustancias contenidas en los mismos. Sin embargo, ha sido posible establecer una asociación negativa entre algunos grupos de alimentos con el riesgo de desarrollar AG(10).

1.2 Tendencia en la mortalidad de cáncer gástrico

Una gran preocupación con respecto a este cáncer es que comúnmente es diagnosticado en etapas avanzadas de la enfermedad lo cual es crítico porque posee una alta capacidad metastásica siendo el blanco más común las estructuras intraabdominales y el hígado. Es importante conocer que la presentación de los síntomas de aparición temprana es similar a aquellos de la gastritis crónica (náuseas, dispepsia, disfagia), lo cual resulta en que puedan pasar desapercibidos estas señales iniciales durante largo tiempo contribuyendo así al diagnóstico tardío (15) y finalmente impactando de manera importante en la mortalidad.

A pesar de ser tan frecuente y de tener tasas de mortalidad altas, se ha observado una disminución en las tasas del adenocarcinoma gástrico en los últimos cinco años, especialmente en los países desarrollados (16, 17) como se puede apreciar en los datos estadísticos de mortalidad por territorios en el año 2018(gráfico 4) o en los datos específicos que se tienen de Estados Unidos en los últimos años (18) (gráfico 5).

Age standardized (World) incidence and mortality rates, stomach

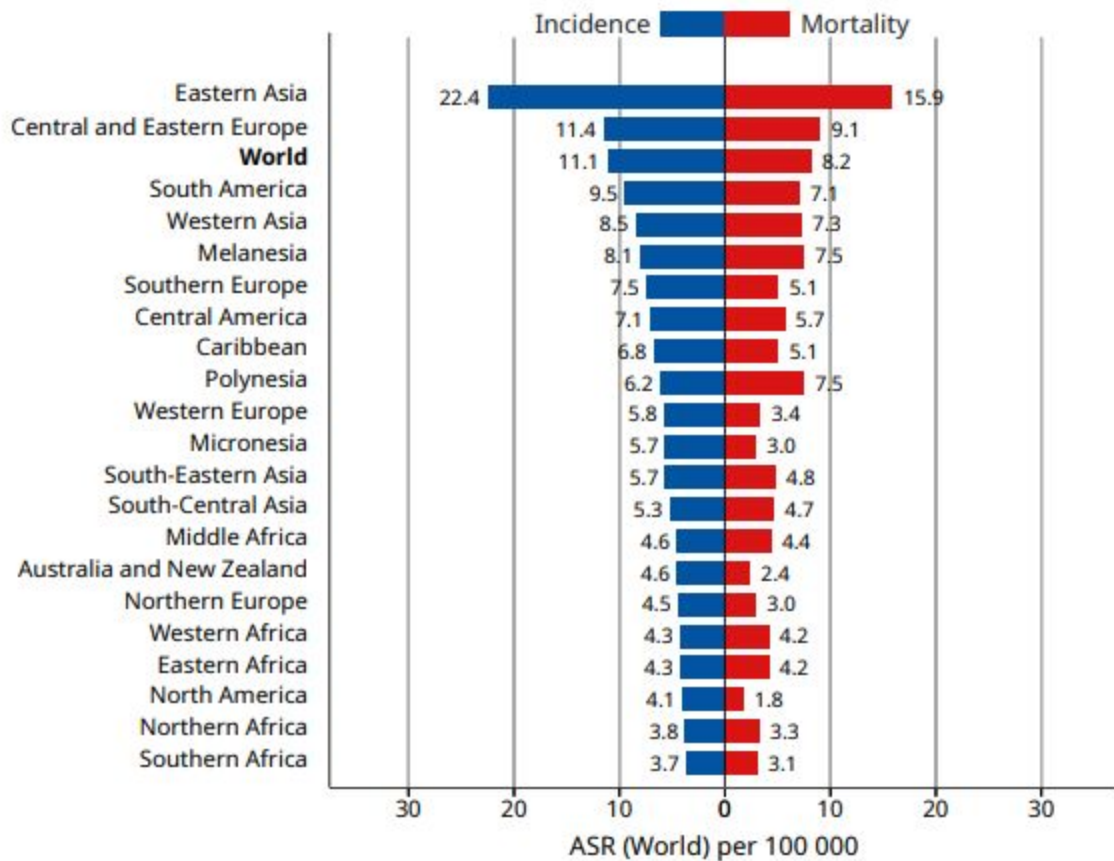
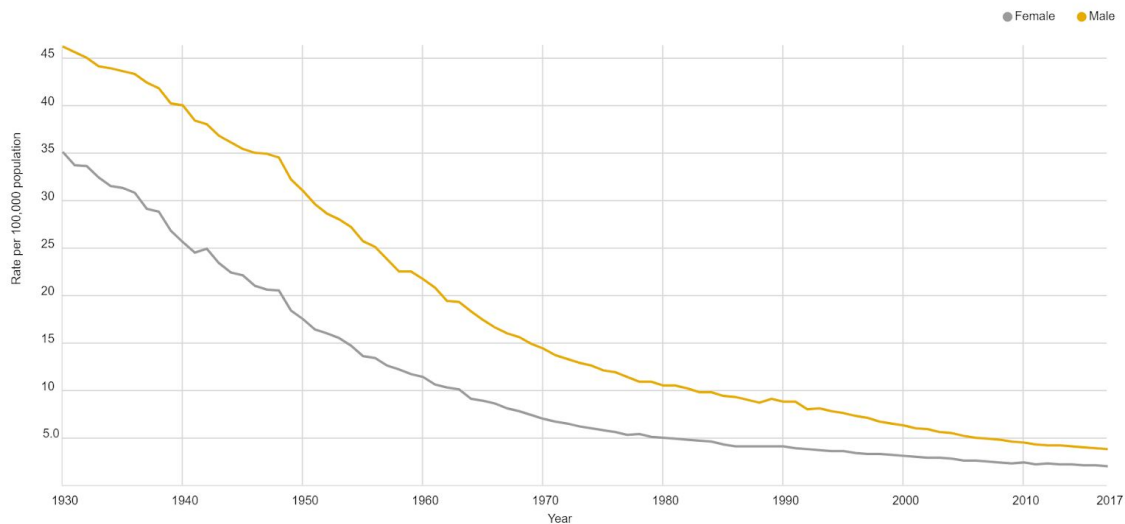


Gráfico 4. Tomado de: International Agency for Research on Cancer [Internet]. Stomach cancer: Globocan 2018. Glob cancer Obs [Internet]. 2018;876:1–2.

Trends in death rates, 1930-2017

by sex, for stomach

Per 100,000, age adjusted to the 2000 US standard population.



Data Sources: National Center for Health Statistics (NCHS), Centers for Disease Control and Prevention, 2019
© 2020 American Cancer Society

CancerStatisticsCenter.cancer.org

Gráfico 5. Tomado de: American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics [Internet]. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics. Disponible en: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/>

Es de esperarse esta disminución, gracias a que en la actualidad se dispone de muchas más pruebas eficaces para su diagnóstico, incluyendo especialmente las de tamizaje; por otra parte, se han mejorado las técnicas de preservación de los alimentos e impulsado un aumento de la ingesta de frutas y verduras frescas. Pero sobretodo, han aumentado considerablemente las tasas de erradicación de *Helicobacter pylori*, que es el principal factor de riesgo asociado con la aparición de adenocarcinoma gástrico(2, 6, 19), más sin embargo esto se ha presentado paralelamente (como era de esperarse) con un aumento de la resistencia bacteriana exhibido por el microorganismo (20, 21, 22).

CAPÍTULO II

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER GÁSTRICO

2.1 Fisiopatología

Las formas de presentación del cáncer gástrico son realmente variadas, siendo que existen lesiones de tipo neoplásico comprenden desde lesiones benignas como los pólipos gástricos hasta lesiones malignas como el adenocarcinoma gástrico (AG) siendo esta la más frecuente (90% de todos los casos) (15).

El AG cuenta también con una clasificación anatómica, que recibe su nombre según si compromete o no la región del cardias gástrico. De este modo aquellos que comprometen dicha región se conocen como adenocarcinomas de la unión gastroesofágica (categorizados entre ellos por la clasificación de Siwert) (6) y los que no la comprometen son adenocarcinomas verdaderos.

Dentro de las clasificaciones también tenemos aquellas que se categorizan según el tipo de lesión(23) en lesiones de tipo difuso, que consisten en un tumor mal delimitado que se asocia a un peor pronóstico y que además predomina en personas jóvenes; y los de tipo intestinal, que por su lado son más frecuentes y suelen ser lesiones ulceradas que afectan principalmente a hombres mayores (24)

En cuanto a la etiología del cáncer gástrico esta es multifactorial, sin embargo, gracias a los aportes de numerosos estudios publicados en las últimas décadas, junto a los avances de patología molecular, se ha podido establecer que esta entidad se relaciona directamente con la infección por *Helicobacter Pylori*, un agente causal de gastritis, enfermedad ulcerosa, adenocarcinoma gástrico y linfoma de linfocitos B asociado a la mucosa gástrica (MALT) (25). El objetivo de este capítulo es abordar la literatura más reciente sobre la etiología, la fisiopatología y los factores de riesgo asociados al cáncer gástrico.

Helicobacter pylori es un bacilo gramnegativo espiralado catalasa y oxidasa positivo, de aproximadamente 0,5 a 1,0 μm de ancho y 2 a 4 μm de largo, bastante móvil gracias a la presencia de flagelos polares. La capacidad de supervivencia de esta bacteria en el ambiente adverso del estómago está dada principalmente por la producción de la enzima ureasa, la cual, a partir de la urea endógena, sintetiza amoníaco, este último alcalinizará el pH local permitiéndole sobrevivir al ácido gástrico (26). A su vez, la presencia de flagelo y adhesinas permitirán el movimiento y anclaje. Su capacidad patógena en contraste estará asociada a la producción de toxinas, factores del huésped como mutaciones que aumente la producción de IL-1 beta y factor de necrosis tumoral, entre otros que se mencionan en este mismo apartado.

El modelo etiopatogénico más aceptado propone que los procesos inflamatorios a nivel del epitelio gástrico asociados a este bacilo gram-negativo provocan una inactivación o silenciamiento de genes que regulan negativamente la reproducción celular mediante la hipermetilación del ADN, como es el caso del gen RPRM (27), asimismo, esta infección dará origen a especies reactivas de oxígeno y enzimas oncogénicas que posteriormente podrán inducir mutaciones del ADN (22), como es el caso de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) (28); añádase a esto que las cepas más virulentas de *H. pylori* (50%-60%) (29) poseen genes que producen un efecto oncogénico ya sea directo o indirecto, , codificados en la región o isla de patogenicidad Cag (Cag PAI), asociados a un aumento de riesgo de adquirir cáncer gástrico de hasta 2 veces respecto a las cepas de *H. pylori* que no tienen Cag PAI, estos genes son: el gen de citotoxina vacuolizante *vacA*, que promueve la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que a su vez promueve la síntesis de ADN y proliferación celular; y el gen asociado a citotoxina *cagA*, que codifica una proteína de 120 A 135 KDa , con capacidades oncogénicas que es transferido de manera directa sobre las células epiteliales gástricas mediante un sistema similar a la secreción tipo IV (30–33). En su conjunto, estos mecanismos acabarán por generar resistencia a la apoptosis, angiogénesis y capacidad metastásica.

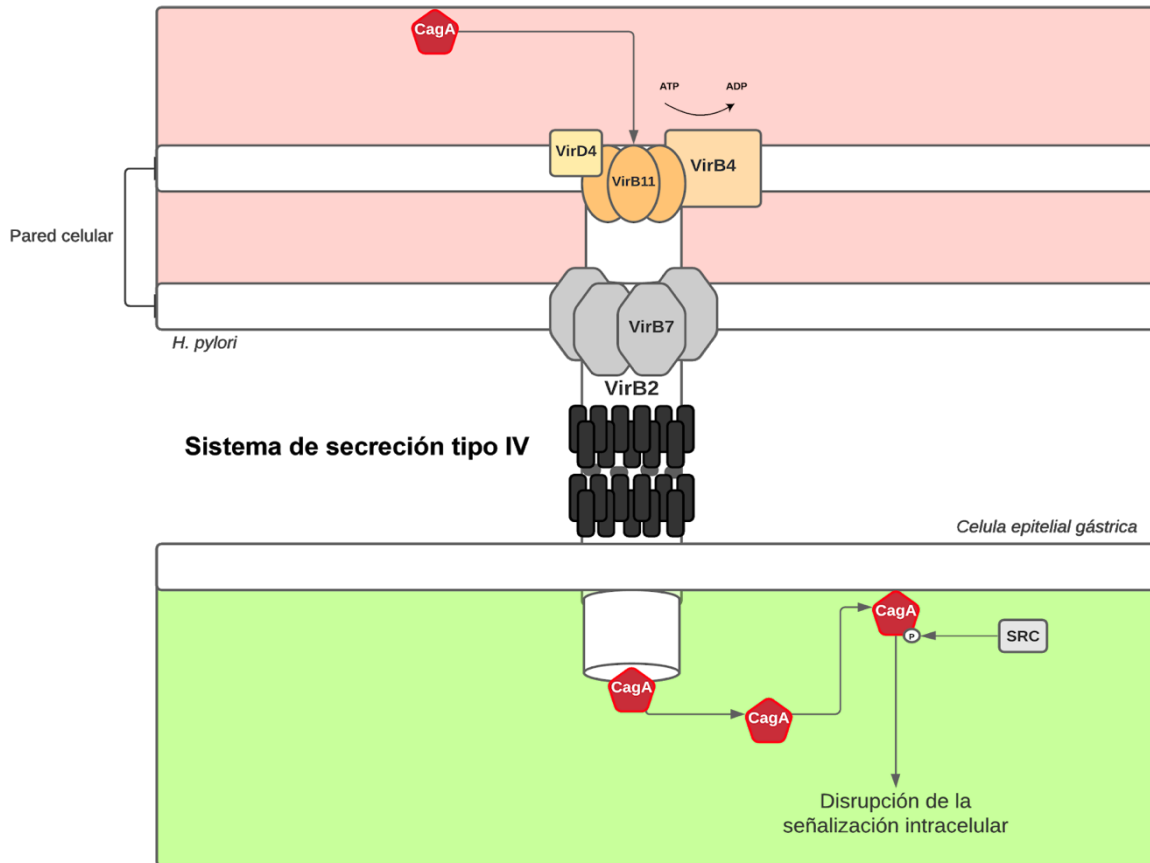


Figura 1. Introducción de la citotoxina (CagA) por parte de *H. pylori* a una célula epitelial gástrica mediante el sistema de secreción tipo IV. Fuente: adaptado de Hatakeyama, M. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol* 44, 239–248 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00535-009-0014-1>

Como se expone en la **figura 2**, inicialmente, partiendo de un organismo sano, se produce una gastritis crónica predominantemente antral, la cual, mantenida en el tiempo, expondrá al epitelio a daño por parte de los radicales, y junto a los factores de riesgo que se mencionan más adelante, evolucionará a dos posibles escenarios según las alteraciones provocadas al ADN: gastritis no atrófica (no asociada a neoplasias) o a una gastritis atrófica multifocal (altamente asociada a neoplasias). La gastritis atrófica multifocal será entonces el verdadero preámbulo de la metaplasia intestinal, particularmente de tipo II y III, que a su vez continuará a displasia de bajo o alto grado y, en última instancia, cáncer; cabe mencionar que la mayoría de metaplasias intestinales encontradas en estudios

histopatológicos son de tipo I y estas no tienen una asociación significativa con el desarrollo de cáncer gástrico (34), sin embargo es importante tener un control estricto en estos casos para evitar efectos irreversibles.



Figura 2. Historia natural de la enfermedad en el modelo etiopatogénico propuesto por P. Correa et. al⁽¹¹⁾. Fuente: elaboración propia en base al trabajo de distintos autores

Otro mecanismo etiopatogénico propone que la infección latente por el virus del Epstein-Barr (EBV) puede provocar metilación anormal del ADN en múltiples genes entre los que se encuentran *AKT2*, *CCNA1*, *MAP3K4*, *TGFBR1*, *ACSS1*, *FAM3B*, *IHH* y *TRABD*, con las implicaciones que se mencionaron anteriormente (35); hay que aclarar que esto no supone que el EBV sea una causa directa de adenocarcinoma, sino más bien una entidad o factor de riesgo que puede exacerbar los efectos carcinogénicos provocados por *H. pylori* a nivel del epitelio gástrico.

2.2 Factores de riesgo

Al hablar de cáncer gástrico, tenemos que se define como una patología de origen multifactorial, cuya etiología se deriva de la influencia de un gran número de factores de riesgo, entre los cuales se encuentran factores ambientales, genéticos, familiares, demográficos, etc (36). Entre estos elementos predisponentes el que se ha descrito con

mayor relación es la infección por *Helicobacter Pylori*, incluso se considera como determinante de la variabilidad en la prevalencia entre grupos poblaciones, ya que las diferencias ambientales y de factores en el huésped asociados a este microorganismo según zonas demográficas se reflejan en la epidemiología. A continuación, se desarrollan cada uno de los factores considerados como importantes en la aparición de esta enfermedad (37).

Alimentación: Hace parte de los principales factores relacionados con el cáncer gástrico, y a su vez las dietas saladas, destacan dentro de esta categoría; se han descrito diversos mecanismos por los cuales el alto consumo de sal altera la mucosa gástrica de forma tal que aumenta el riesgo de esta patología, entre estos se encuentran la estimulación de la misma a través de alteraciones genéticas y de la proliferación celular (38), así como el favorecimiento para la colonización y la capacidad de virulencia del *H. Pylori*, el aumento de la exposición a compuestos carcinogénicos al cambiar la viscosidad de la mucosa y la estimulación de respuestas inflamatorias que llevan al aumento de la proliferación del epitelio gástrico propiciando mutaciones (39).

La manera en que se da la ingesta de frutas y verduras también se relaciona con el desarrollo de la enfermedad en cuestión, si esta se realiza de forma inadecuada o deficiente actúa como factor predisponente, por el contrario, si ocurre de forma alta, se asocia con un riesgo bajo (38). Adicionalmente, el uso de ciertas técnicas al momento de cocinar los alimentos como hornear, freír o asar las carnes, entre otros, provocan que se formen compuestos N-nitrosos, los cuales se relacionan también con un mayor riesgo de cáncer gástrico (36).

Estilos de vida: Así como el tabaquismo influye de forma importante en la aparición de distintos tipos de cáncer, lo hace también en el cáncer gástrico, incluso no solo se relaciona con su origen, sino que además en aspectos como la supervivencia ya sea global o libre de enfermedad a 5 años (40); son conocidos los efectos catastróficos y no reparables que ejerce el tabaco sobre la mucosa gástrica, los cuales aumentan el riesgo de malignidad, por lo anterior es reconocido por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como factor de riesgo importante para esta patología (38).

Otro factor asociado dentro de esta categoría es el consumo de alcohol, el cual lleva a una ingesta aumentada de nitrosaminas al provocar una respuesta inflamatoria crónica en presencia de los metabolitos y citocinas del etanol por sus efectos tóxicos; el riesgo se ha demostrado en personas con un consumo mayor o igual a 4 bebidas por día, y este aumenta en 24% en aquellas que consumen más de 50 g de alcohol por día en comparación con los que no consumen (38).

La obesidad se asocia con múltiples enfermedades, entre estas el cáncer gástrico, donde a través de diferentes mecanismos como el reflujo gastroesofágico causado por la misma grasa abdominal o por la producción de metabolitos activos como el factor de crecimiento similar a la insulina, asociados a cambios preneoplásicos, aumenta el riesgo específicamente para cáncer de la unión esofagogástrica y cardias. Por el contrario, la actividad física se relaciona con la reducción del riesgo de padecer esta patología (36).

Genética: en este aspecto se han identificado dos elementos a tener en cuenta, los polimorfismos específicos y los síndromes hereditarios; en primer lugar, los polimorfismos relacionados con el cáncer gástrico son los de genes de citocinas como los siguientes: los polimorfismos genéticos de los genes IL1RNVNTR, CYP19A1CYPE1, NAT2 M1 y XRCC1 194 (38). Además de los ya mencionados se han identificado un gran número de loci asociados con la aparición de ca gástrico, tal como lo muestra la tabla 2.

Loci de susceptibilidad asociados con un mayor riesgo de cáncer gástrico identificados en estudios de asociación de todo el genoma						
SNP por gen más cercano (locus)	Estudiar	Etnicidad	Subtipo	Control de caso	OR específico de alelos (IC del 95%)	Valor p
PSCA (8q24.3)						
rs2294008 (T> C)	Sakamoto y col. (136)	Japonés	-	749/750	1,58 (1,35–1,85)	6,3 × 10 ⁻⁹
			Difuso	925/1396	1,67 (1,47–1,90)	2,2 × 10 ⁻¹⁵
			Intestinal	599 / 1.396	1,29 (1,11–1,49)	6,0 × 10 ⁻⁴
	Abnet y col. (138)	Coreano	Difuso	454/390	1,91 (1,57–2,33)	6,3 × 10 ⁻¹¹
			Intestinal	417/390	1,37 (1,12–1,69)	0,0017
			Cardia	1.213/3.302	-	0,53
Shi y col. (137)	Chino	Noncardia	4.294/5.882	1,27 (1,09–1,47)	1,63 × 10 ⁻³	
rs2976392 (A> G)	Sakamoto y col. (136)	Japonés	- un	749/750	1,62 (1,38–1,89)	1,1 × 10 ⁻⁹
			Difuso	926/1397	1,71 (1,50–1,94)	1,5 × 10 ⁻¹⁶
			Intestinal	926/1397	1,29 (1,12–1,49)	5,0 × 10 ⁻⁴
	Shi y col. (137)	Coreano	Difuso	449/390	1,90 (1,56–2,33)	8,0 × 10 ⁻¹¹
			Intestinal	416/390	1,37 (1,12–1,68)	0,0017
			Noncardia	4.294 / 5.882	1,35 (NR)	3,7 × 10 ⁻⁷
MUC1 (1q22)						
rs4072037 (A> G)	Abnet y col. (138)	Chino	Cardia	1.213 / 3.302	0,75 (0,62–0,87)	9,5 × 10 ⁻⁵
			Noncardia	917 / 3.302	0,72 (0,62–0,85)	5,7 × 10 ⁻⁵
			Total	2.240 / 3.302	0,75 (0,67–0,84)	4,2 × 10 ⁻⁷
Shi y col. (137)	Chino	Noncardia	4.294 / 5.882	0,73 (NR)	1,0 × 10 ⁻⁴	
rs4460629 (C> T)	Abnet y col. (138)	Chino	Cardia	1.213 / 3.302	0,74 (0,64–0,86)	1,3 × 10 ⁻⁴
			Noncardia	917 / 3.302	0,75 (0,64–0,88)	5,4 × 10 ⁻⁴
			Total	2.240 / 3.302	0,75 (0,67–0,85)	2,3 × 10 ⁻⁶
rs2070803 (A> G)	Sakamoto y col. (136) *	Japonés	- un	749/750	1,62 (1,33–1,98)	1,2 × 10 ⁻⁶
rs2075570 (G> A)	Sakamoto y col. (136) *	Japonés	- un	749/750	1,65 (1,34–2,02)	9,2 × 10 ⁻⁷
PLCE1 (10q23)						
rs2274223 (A> G)	Wang y col. (139)	Chino	Cardia	2.766 /11013	1,55 (1,45–1,66)	1,7 × 10 ⁻³⁹
	Abnet y col. (138)	Chino	Cardia	1.213 / 3.302	1,57 (1,40–1,76)	4,2 × 10 ⁻¹⁵
rs3765524 (C> T)	Abnet y col. (138)	Chino	Noncardia	917 / 3.302	1,02 (0,86–1,22)	0,15
			Cardia	1.213 / 3.302	1,56 (1,40–1,75)	7,4 × 10 ⁻¹⁵
rs3781264 (T> C)	Abnet y col. (138)	Chino	Noncardia	917 / 3.302	1,03 (0,87–1,22)	0,16
			Cardia	1.213 / 3.302	1,60 (1,41–1,81)	1,1 × 10 ⁻¹³
rs11187842 (C> T)	Abnet y col. (138)	Chino	Noncardia	917 / 3.302	1,18 (0,97–1,42)	0,25
			Cardia	1.213 / 3.302	1,63 (1,42–1,87)	7,1 × 10 ⁻¹²
rs753724 (G> T)	Abnet y col. (138)	Chino	Noncardia	917 / 3.302	1,17 (0,97–1,42)	0,26
			Cardia	1.213 / 3.302	1,63 (1,42–1,87)	8,0 × 10 ⁻¹²
rs13042395 (C> T)	Abnet y col. (138)	Chino	Noncardia	917 / 3.302	1,19 (0,99–1,44)	0,16
C20orf54 (20p13)						
rs13042395 (C> T)	Shi y col. (137)	Chino	Noncardia	4.294 / 5.882	0,80 (NR)	6,9 × 10 ⁻⁴
	Wang y col. (139)	Chino	Cardia	2.766 /11013	0,91 (0,85–0,97)	3,0 × 10 ⁻³
PRKAA1,						
PTGER4 (5p13.1)						
rs13361707 (T> C)	Shi y col. (137)	Chino	Noncardia	4.294 / 5.882	1,41 (1,32–1,49)	7,6 × 10 ⁻²⁹
ZBTB20 (3q13.31)						
rs9841504 (C> G)	Shi y col. (137)	Chino	Noncardia	4.294 / 5.882	0,76 (0,69–0,83)	1,7 × 10 ⁻⁹

Tabla 2. Adaptada de : 1. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. mayo de 2014;23(5):700-13.

En cuanto a los síndromes hereditarios, son los causantes del 1-3% de los casos de cáncer gástrico, entre estos se encuentran el cáncer gástrico difuso hereditario, que es una neoplasia hereditaria autosómica dominante provocada por una alteración molecular donde son defectuosas las adherencias intercelulares por la inexpressión de E-cadherina, otros síndromes asociados son la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers.

Historial familiar positivo: se determina como factor de riesgo al contar con un familiar de primer grado con cáncer gástrico, y puede ser producto del entorno compartido, en aquellos casos donde se transmite de padres a hijos la infección por *H. Pylori*, o del aspecto genético ya mencionado (36).

Antecedentes médicos: en esta categoría se encierra los aspectos concernientes a condiciones médicas del paciente, patologías como infecciones y el uso de medicamentos, que puedan actuar como factores de riesgo.

El grupo sanguíneo se ha descrito como un asociado, en el caso de las personas cuyo grupo es el A + pertenecen a la población donde es más común la presencia de cáncer gástrico en términos de este criterio, lo contrario sucede con las de grupo sanguíneo A- donde es menos frecuente.

Antecedentes patológicos como úlceras gástricas, gastritis atrófica y metaplasia intestinal se relacionan también como factor de riesgo, al igual que antecedentes quirúrgicos como gastrectomía y cirugía de estómago, debido a que conllevan sensibilidad para *H. Pylori* por la disminución de los niveles de ácido gástrico post intervención quirúrgica.

Incluso se ha encontrado asociación de riesgo entre el cáncer gástrico y factores reproductivos, de forma tal que se relaciona con la menopausia y la edad, es así como la edad en que ocurre el primer parto guarda una relación inversa con el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, lo mismo sucede con la edad de la menarca, por el contrario la menopausia representa un factor de riesgo en el contexto de esa neoplasia (38).

Otro aspecto a tener en cuenta dentro de los factores de riesgo asociados al historial médico es la presencia de infecciones o el antecedente de estas, con relación al cáncer gástrico el microorganismo infeccioso más importante es el *Helicobacter pylori*, la infección gástrica por ese agente es una de las más comunes, al punto de estar presente en más del 50% de la población mundial; en los casos donde la infección es continua pueden desarrollarse úlceras gástricas cuyo desenlace final es el cáncer gástrico (38), por esta razón llegar a ser considerado como un carcinógeno de clase I por la OMS para la aparición de esta patología; a pesar de su gran prevalencia, un porcentaje de infectados menor al 0,5% tendrá un progreso hasta un adenocarcinoma gástrico, por lo que también debe reconocerse la participación de los otros factores de riesgos, mencionados en este mismo tratado, como las dietas con altos niveles de sal, entre otros (41).

También hay infecciones por virus vinculadas a esa enfermedad como el virus de Epstein-Barr (41) y el virus del Papiloma Humano (38), relacionados también con el desarrollo de otras neoplasias.

El uso de ciertos medicamentos también ha sido descrito en relación con el cáncer gástrico, los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) muestran probablemente, con respecto al riesgo de ca gástrico, una relación inversa; y el uso de estatinas se asocia incluso con una disminución del 30% de ese riesgo, pero esto debe seguir siendo estudiado (36).

Factores sociodemográficos: el riesgo de padecer cáncer gástrico aumenta con la edad, para el periodo de tiempo comprendido entre 2005 y 2009 el 1% de los casos de esta enfermedad en Estados Unidos, se encontraba entre los 20 y 34 años, en comparación con el más del 20% entre los 75 y los 84 años.

La población masculina tiene mayor riesgo de desarrollar cáncer gástrico en comparación con la femenina, es posible que esto se deba a factores ambientales o a factores fisiológicos, como se mencionaba anteriormente, la edad fértil y la menopausia tienen la posibilidad de ejercer cierta influencia sobre este riesgo, ya que las hormonas femeninas presentes durante

la edad fértil pueden brindar cierta protección que disminuye junto con el influjo de las mismas durante la menopausia.

En cuanto al riesgo mediado por la raza muestra estar más relacionado con aspectos ambientales que con variaciones genéticas, siendo la raza blanca la que mayor probabilidad de enfermedad posee en comparación con otras.

El nivel socioeconómico bajo representa un factor de riesgo importante pero por su relación con otros factores como el nivel de salud, la alimentación y elementos ambientales, como la infección por *H. Pylori*, todo esto como producto de los bajos ingresos y el pobre nivel educativo que limitan el acceso a ciertos determinantes como por ejemplo, el consumo de verduras frescas, entre otros (36).

Exposición ambiental: se ha estudiado el contacto con ciertos elementos como factor de riesgo, entre estos se encuentran el cemento y el polvo mineral que han llevado a considerar ciertas labores como de riesgo, por ejemplo la agricultura; otro tipo de exposición de riesgo es la radiación ionizante, de la cual se ha determinado específicamente la radiación gamma y la sensibilidad que pueden poseer algunas personas frente a esta (38).

Como podemos observar, existen variedad de aspectos identificados como factores de riesgo para el desarrollo de cáncer gástrico, situación que teniendo en cuenta el enfoque de esta investigación, no es ajena a Colombia, donde se encuentran estos mismos factores como la ingesta de sal en la dieta, la técnica empleada para la cocción de los alimentos, el tabaco y demás (42).

CAPÍTULO III

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER GÁSTRICO

Como se ha mencionado en anteriores capítulos de esta revisión, el adenocarcinoma gástrico es una de las neoplasias más frecuentes alrededor del mundo y su incidencia ha disminuido progresivamente después de mediados del siglo XX, sin embargo, dado a lo poco concreto de su sintomatología, resulta una neoplasia que comúnmente se confunde con trastornos menos agresivos (como la gastritis crónica, por ejemplo), conllevando a que su diagnóstico se de en estadios bastante avanzados y que este cáncer siga siendo una de las principales causas de muerte.

En los Estados Unidos, se estima que acerca de la mitad de los pacientes con cáncer gástrico son sintomáticos, esto nos acerca a un diagnóstico de un estadio avanzado de esta patología (43), y en la mayoría de los casos, a un momento en la historia natural de la enfermedad donde ya no es posible realizar tratamiento curativo.

Debido al alto impacto del cáncer gástrico en la población general, se han realizado esfuerzos para obtener mejores resultados de tratamiento, estos incluyen terapias pre y post operatorias que hoy en día parecen ser más prometedoras.

En este capítulo abordaremos con precisión el diagnóstico y el tratamiento del cáncer gástrico; la epidemiología, los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas son descritas en anteriores capítulos de esta misma revisión.

3.1 Manifestaciones clínicas

En cuanto a las manifestaciones del adenocarcinoma gástrico, encontramos que su sintomatología es bastante imprecisa, presentándose con síntomas constitucionales vagos e inespecíficos como pérdida de peso, anorexia, saciedad precoz, fatiga, dolor abdominal impreciso, puede haber hemorragia digestiva, disfagia (cuando la localización del tumor es

en la unión gastroesofágica) o vómitos (cuando la localización de la neoplasia es en el infundíbulo de salida) (43–45). En algunos casos, se puede encontrar la presencia de manifestaciones cutáneas como acantosis nigricans maligna o queratosis seborreica difusa (Leser-Trélat), que constituyen signos paraneoplásicos (43,46,47).

La acantosis nigricans maligna (Figura 3) es una alteración cutánea que se caracteriza por hiperpigmentación e hiperqueratosis (Figura 4) que está asociada a un proceso maligno, se aprecia principalmente acompañando procesos de malignos de los órganos abdominales (70%-90%), dentro de los cuales, el AG es el más frecuente (Figura 5). Puede ser pruriginosa y ocurre más que todo en personas mayores sin predominio en un sexo u otro. Su patogenia no está muy clara, pero se cree que es debida a una activación aumentada de la señalización por parte del factor de crecimiento fibroblástico/ERK. Sin embargo, otras moléculas como el factor de crecimiento transformante α (TGF α) que interactúa con los receptores celulares para el factor de crecimiento epidérmico α , el factor de crecimiento similar a insulina 1 (ILF-1), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) o la hormona estimulante de melanocitos α (MSH α) pueden estar relacionados con los procesos de hiperplasia, hiperqueratosis e hiperpigmentación observados en la acantosis nigricans maligna (48,49).

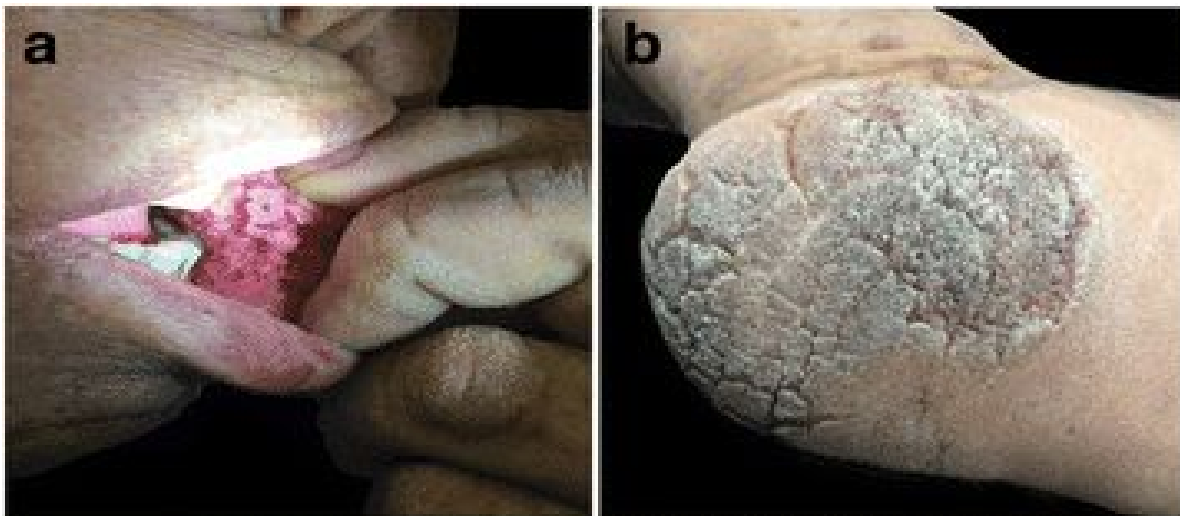


Figura 3. La distribución de las lesiones. Se observó papilomatosis florida oral en la mucosa bucal (a) y placas hiperqueratósicas en las plantas de los pies (b). *Imagen tomada y*

adaptada de Yu Q, Li X-L, Ji G, Wang Y, Gong Y, Xu H, et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. World J Surg Oncol.

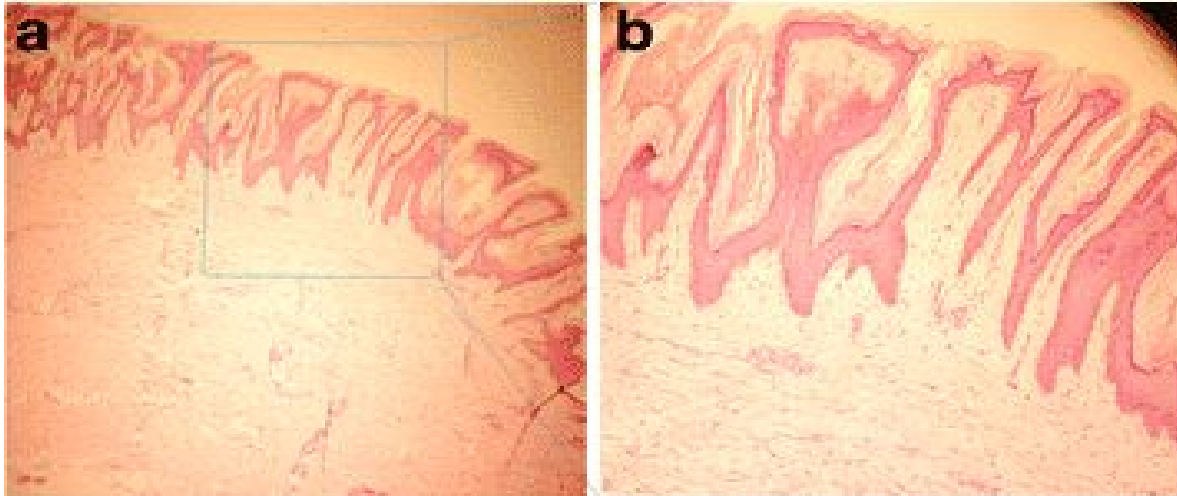


Figura 4. Exámenes histopatológicos de la lesión cutánea. La biopsia de la lesión cutánea reveló hiperqueratosis epidérmica, papilomatosis e hiperpigmentación de la capa basal. Además, algunas papilas dérmicas se proyectaban hacia arriba en forma de proyecciones en forma de dedos (a HE \times 40; b HE \times 100). Imagen tomada y adaptada de Yu Q, Li X-L, Ji G, Wang Y, Gong Y, Xu H, et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. World J Surg Oncol.

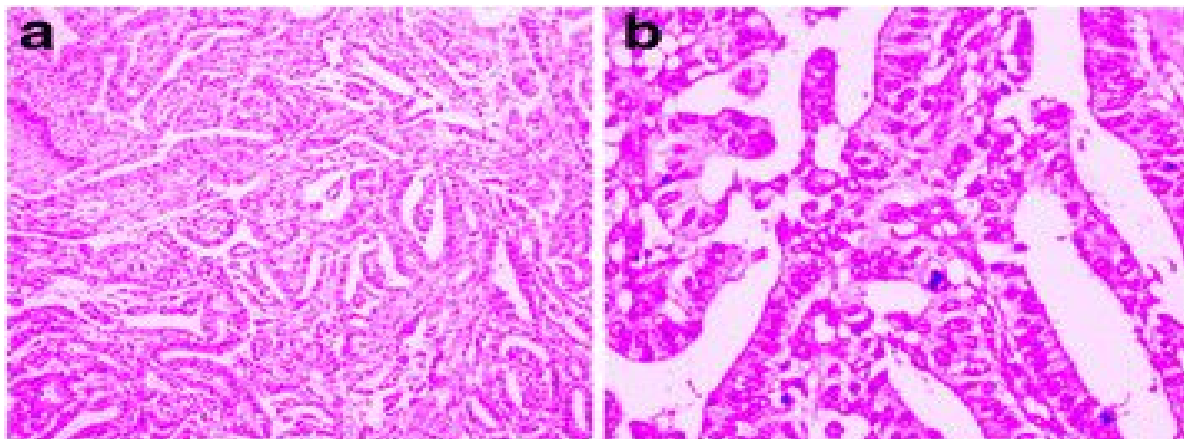


Figura 5. Exámenes histopatológicos del tejido gástrico. Una biopsia de tejido gástrico mostró túbulos ramificados dilatados de diámetro variable (HE \times 200) (a); las glándulas malignas invaden el estroma fibroso y el grado de atipia nuclear varía de grado medio a alto

(HE \times 400) (b) *Imagen tomada y adaptada de Yu Q, Li X-L, Ji G, Wang Y, Gong Y, Xu H, et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. World J Surg Oncol.*

El síndrome de Leser-Trelat, por su parte, corresponde a una manifestación paraneoplásica de distintos procesos malignos originados principalmente en el tracto gastrointestinal y que se caracteriza por la aparición abrupta de múltiples queratosis seborreicas (Figura 6) en esa persona que padece una neoplasia interna, se encuentra más frecuentemente en los casos de cáncer gástrico, cáncer de colon y cáncer de mama (50,51).



Figura 6. Queratosis seborreica. Tomado de Mantilla AF, Díaz-Martínez LA, Ballesteros ZJ, Chávez MJ, Mesa LL, Solier Insuasty J. El signo de Leser-Trélat ¿Un predictor de neoplasias útil en clínica? *Acta Médica Colomb.* 2014;272-8.

En el caso de estadios avanzados se puede encontrar ascitis maligna en estos pacientes, la cual se define como una colección de líquido abdominal que contiene células malignas y que se presenta al mismo tiempo que un proceso neoplásico maligno. La ascitis maligna se asocia con un peor pronóstico y a una pobre calidad de vida para el paciente, dada la distensión abdominal, disnea y dolor que la acompañan y la característica de no responder al tratamiento con diuréticos por lo que las opciones que permiten mejora de la calidad de

vida a largo plazo son los catéteres permanentes, terapia intraperitoneal con catumaxomab (un anticuerpo monoclonal que contra la molécula de adhesión de las células epiteliales EpCAM, que se encuentra aumentada en diversos cánceres) o derivaciones peritoneovenous por ejemplo (52-55).

Como ya se ha mencionado en párrafos anteriores, el cáncer gástrico debido a su sintomatología inicial imprecisa y muy similar a una gastritis crónica, puede pasar por alto y hacerse evidente ya en estadios avanzados, donde las manifestaciones que orientan a su diagnóstico son principalmente aquellas que corresponden a la diseminación de la enfermedad metastásica, los principales signos de extensión metastásica de adenocarcinoma gástrico se listan a continuación (46, 47):

- **Ganglio de Sister Mary Joseph (Nódulo periumbilical):** es una lesión metastásica asociada a un cáncer abdominal que se presenta como una lesión cutánea eritematosa-eczematoso a nivel umbilical (Figuras 7 y 8), siendo el cáncer gástrico su más común asociación (52% de los casos de ganglio de Sister Mary Joseph corresponden a neoplasias gástricas). La lesión puede ser dolorosa y ulcerada y algunos pacientes la describen como de consistencia dura y puede tener desde 2 cm de diámetro hasta incluso 10 cm (56–59).

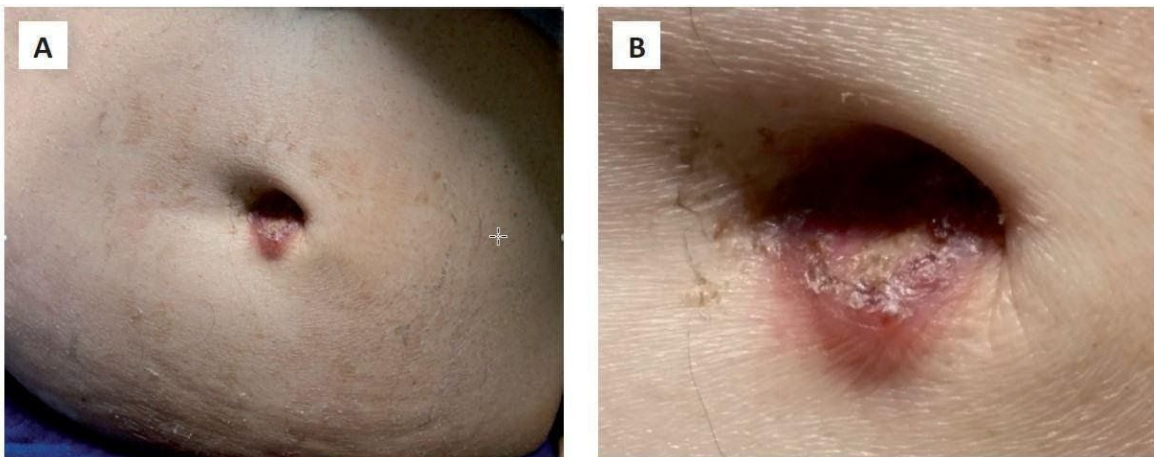


Figura 7. Nódulo de Sister Mary Joseph. Tomado de Iavazzo C, Madhuri K, Essapen S, Akrivos N, Tailor A, Butler-Manuel S. Sister Mary Joseph's Nodule as a First Manifestation of Primary Peritoneal Cancer. Case Rep Obstet Gynecol [Internet]



Figura 8. (A) Cuadro clínico de los múltiples "nódulos de la hermana Mary Joseph" (B) Tomografía computarizada del abdomen; Flecha a: ascitis, flecha b: múltiples estructuras nodulares con captación de medio de contraste intraperitoneal, flecha c: nódulos cutáneos. Tomado y adaptado de Ehmann LM, Fiegl M, Wollenberg A. [Multiple Sister Mary Joseph's nodules in a patient with gastric cancer]

El nódulo de Sister Mary Joseph es considerado como un predictor de mal pronóstico, dado que es muy raro observarlo en los estadios iniciales de las neoplasias a las que más se asocia y se presenta en estadios ya avanzados donde hay procesos metastásicos que implican diseminación de las células neoplásicas por vía hemática o por contigüidad (dada la cercanía del ombligo a estructuras intraperitoneales) (56,60) y que garantiza solo una supervivencia de entre 8-10 meses al paciente afectado (61).

- **Ganglio de Virchow:** Su presencia se denomina signo de Troisier y corresponde a la extensión metastásica al nodo linfático supraclavicular izquierdo (Figura 9). Es bastante común en los procesos malignos del tracto gastrointestinal y una vez se encuentra, puede significar un estadio IV de la enfermedad por lo que el pronóstico es muy pobre y el paciente suele ser referido a cuidados paliativos. Puede acompañarse del nodo de Irish, el cual corresponde a la metástasis al ganglio linfático axilar izquierdo (62,63).

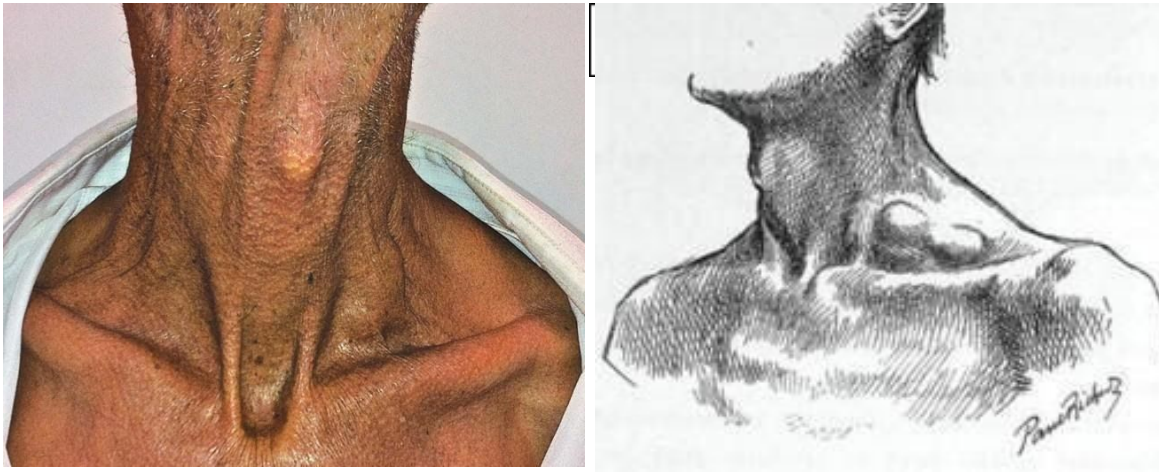


Figura 9. Ganglio de Virchow. (A) reporte de caso tomado de Siosaki MD, Souza AT. Images in clinical medicine. Virchow's node. N Engl J Med. 2013 Feb 7;368(6):e7. doi: 10.1056/NEJMicm1204740.. (B) Dibujo hecho por Charles-Emile Troisier (1844-1919) quien describió por primera vez la asociación de este nódulo con neoplasias internas.

Trosier lo describió, en palabras textuales, como "uno o más ganglios en el tercio medio de la clavícula en el triángulo supraclavicular o detrás del fascículo claviclar del músculo esternocleidomastoideo (Figura 9b). La adenopatía podría localizarse en ambos lados supraclaviculares pero predominantemente en la fosa supraclavicular izquierda. Estos ganglios están aislados o podrían fusionarse. Al principio solo se podían sentir mediante una palpación cuidadosa, pero en una etapa avanzada podían formar una proyección deformando la fosa supraclavicular. Los ganglios linfáticos son móviles, agrandados, duros, sin adherencia a la piel e indoloros.

Los fenómenos de compresión pueden aparecer raramente” ésta descripción aún sigue siendo usada en la actualidad y sentó la iniciativa de la palpación a las fosas supraclaviculares en pacientes con neoplasias malignas (64).

La metástasis a ésta región se explica por la migración de un émbolo a través del ducto torácico donde el drenaje linfático infradiafragmatico entra a la circulación

por medio de la vena subclavia izquierda, donde casi toda la linfa del cuerpo drena hacia la circulación sistémica (65).

- **Tumor de Krukenberg:** una metástasis ovárica del cáncer gástrico que corresponde a células epiteliales mucosecretoras en anillo de sello. Entre el 70%-90% de estos tumores se originan de una neoplasia gástrica maligna (66).

Similar a lo que ocurre con otros signos de invasión metastásica, la extensión al tracto genital femenino significa un pronóstico bastante pobre y que nos indica que la paciente se encuentra en un estadio IV de la enfermedad. En las poblaciones occidentales, el origen de la metástasis suele deberse a neoplasias malignas que involucran la mama y el colon, mientras que en poblaciones asiáticas se debe principalmente al cáncer gástrico, que lleva a peores pronósticos que aquellos que se originan en otras partes del tracto gastrointestinal, sin embargo, el por qué de ello no está bien dilucidado (67,68).

Las principales manifestaciones del tumor de Krukenberg son la distensión abdominal, masa palpable que puede ser dolorosa, puede haber virilización debido al aumento de secreción hormonal por parte del ovario afectado, así como sangrado uterino anormal, incluso si se trata de una mujer postmenopáusica dado por la hiperplasia endometrial que es estimulada también por el aumento de la secreción de hormonas (67).

- **Metástasis peritoneal:** La expansión peritoneal se encuentra en el 50%- 60% de los pacientes con cáncer gástrico (69) Un factor importante para protegerse de invasiones metastásicas es la integridad del mesotelio peritoneal, de tal manera que éste pueda cumplir con su función de barrera, sin embargo en el cáncer gástrico se ha visto disrupción de ésta barrera protectora dada por exosomas derivados de células cancerosas que sirven como mensajeros para la comunicación intercelular y que a nivel del mesotelio peritoneal provocan una transición mesotelio-mesenquimal así como un estado pro apoptótico a nivel de dichas células

y de las células T que impiden progresión tumoral, conllevando a un daño y destrucción del tejido y formando así un nicho pre-metastásico, es decir, un microambiente necesario para facilitar la colonización e invasión por parte de células metastásicas, esto ha sido demostrado en estudios in vivo con murinos (70).

Se ha investigado al respecto de la invasión peritoneal por parte del cáncer gástrico y se ha encontrado expresión de ciertas moléculas como EpCAM (molécula de adhesión celular epitelial) que es una glicoproteína transmembrana que se encuentra sobreexpresada en células iniciadoras de tumores y se encarga de regular procesos de adhesión celular y transmisión de señales para la transcripción de genes, esta proteína se relaciona con el inicio de procesos metastásicos y se encuentra elevada en los casos de metástasis peritoneal por cáncer gástrico.

Por otro lado, la E-Cadherina, una glicoproteína supresora tumoral, se encuentra regulada a la baja en procesos de adenocarcinoma gástrico (69,71).

3.2 Diagnóstico

Antes de realizar un abordaje diagnóstico con la ayuda de paraclínicos e imágenes, debemos recordar que esta neoplasia tiene que ser sospechada en todo paciente con factores de riesgo de los anteriormente mencionados, o en pacientes con pérdida de peso, dolor abdominal o antecedentes de importancia como úlcera péptica (43).

Existen dos tipos de modalidades descritas para el diagnóstico del cáncer gástrico; la endoscopia superior y la radiografía por contraste. Es conocida la superioridad de la primera ya que la radiografía a pesar de poder identificar úlceras gástricas malignas, lesiones infiltrantes y algunos cánceres gástricos tempranos, pueden reportar falsos negativos hasta en el 50% de los casos y en el cáncer gástrico temprano, la sensibilidad de este estudio puede alcanzar niveles tan bajos como un 14% (72).

Por otro lado, en el 2015 se realizó una revisión sistemática Cochrane donde se evaluó la exactitud diagnóstica de la ecoendoscopia para la estadificación locorregional del cáncer gástrico primario temprano en 7747 pacientes, los resultados demostraron un buen desempeño al momento de diferenciar el cáncer gástrico superficial *versus* avanzado. Por esta razón, el estudio de preferencia para realizar el diagnóstico del cáncer gástrico es la endoscopia gastrointestinal superior, la cual además permite la visualización directa de la mucosa gástrica y ofrece la posibilidad de la obtención de la muestra de biopsias para diagnosticar lesiones precancerosas como las conocidas atrofia gástrica, metaplasia intestinal o displasia gástrica (73).

Actualmente existen varias técnicas y modalidades innovadoras para la realización de la endoscopia gastrointestinal superior. Hay varios estudios que sugieren que las imágenes endoscópicas avanzadas como la cromoendoscopia o las imágenes de banda estrecha pueden aumentar la precisión para el diagnóstico de neoplasia gástrica en comparación con la endoscopia de luz blanca estándar (74,75).

En Colombia, la Asociación Colombiana de Gastroenterología, recomienda una vigilancia endoscópica cada año en pacientes con displasia de bajo grado sin lesión definida. Empero, si se encuentra una lesión definida se sugiere su resección para realizar el estudio histológico pertinente; por último, en pacientes con displasia de alto grado se sugiere manejo como si tuvieran cáncer gástrico temprano (73). Estas medidas adoptadas en nuestro medio se realizan con el fin de hacer un diagnóstico temprano para prevenir el aumento en la tasa de mortalidad causada por esta patología.

3.3 Tratamiento

El manejo del CG requiere de un equipo multidisciplinario que esté integrado por profesionales de las especialidades que participan en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad, como lo son los cirujanos, oncólogos, radiólogos, anatomopatólogos, especialistas en nutrición, enfermeras, entre otros (74).

Se debe asegurar que el paciente reciba la mejor terapia individualizada y que esta logre la curación de la enfermedad con la menor invasión posible. La elección de manejo debe tener en cuenta factores asociados, no sólo al paciente, sino también al tumor y al tratamiento en sí mismo, estos se exponen en la siguiente tabla.

Tabla 3. Factores determinantes en la elección del tratamiento		
Factores del paciente	Factores del tumor	Factores del tratamiento
Edad, estado general, situación nutricional, enfermedades concomitantes y la voluntad y decisión del propio paciente.	Sintomatología, localización y estadio del tumor, histología, presencia o no de Metástasis.	Tipo de cirugía, tolerancia y eficacia de la quimioterapia, aspectos relacionados con la radioterapia, tratamientos previos, etc.

Fuente: “elaboración propia”.

El tratamiento del paciente depende en gran medida de que tan avanzado esté la neoplasia, para ello recordemos que es necesaria la estadificación del tumor, esta se realiza con endoscopia y con tomografía toraco-abdomino-pélvica y consiste en analizar el tamaño y profundidad de afectación del tumor primario (T), la existencia o no de afectación ganglionar locorregional (N) y la existencia de metástasis a distancia (M) (76). La estadificación del cáncer gástrico puede ser resumida en la siguiente tabla.

Tabla 4. Estadificación TNM del cáncer gástrico I.	
TNM	Hallazgo anatomopatológico
T1a	Lámina propia
T1b	Submucosa
T2	Muscular propia
T3	Subserosa

T4a	Serosa
T4b	Estructuras adyacentes
N0	0 ganglios afectados
N1	1-2 ganglios afectados
N2	3-6 ganglios afectados
N3a	7-15 ganglios afectados
N3b	≥ 16 ganglios afectos
M0	No hay afectación de órganos a distancia
M1	Afecta órganos a distancia

Fuente: Rojas Montoya V, Montagné N. Generalidades del cáncer gástrico. Rev. Clínica Esc Med UCR-HSJD [Internet]

Tabla 5. Estadificación TNM del cáncer gástrico II.		
Estadio	T y N	M
IA	T1N0	M0
IB	T2N0;T1N1	
IIA	T3N0;T2N1;T1N2	
IIB	T4aN0;T3N1;T2N2;T1N3	
IIIA	T4aN1; T3N2; T2N3	
IIIB	T4bN2-3;T4aN3	
IV	Cualquier T y N	M1

Fuente: Rojas Montoya V, Montagné N. Generalidades del cáncer gástrico. Rev. Clínica Esc Med UCR-HSJD [Internet]

Para la elección del tratamiento es indispensable tener clara la estadificación del tumor en cada caso particular. En pacientes hasta T2N0, es decir, tumor localizado, se puede plantear tratamiento endoscópico, gastrectomía parcial o total, además de linfadenectomía regional dependiendo del caso (76).

1. La disección endoscópica submucosa (DES): esta técnica ha sido desarrollada en Japón (77) y actualmente está siendo utilizada en otros países asiáticos para el tratamiento del cáncer gástrico precoz (78). La DES permite la resección en bloque de la lesión lo cual es de especial importancia al considerar el riesgo de recurrencia, el cual alcanza un porcentaje de 15% cuando no se realiza. Las indicaciones para realizar la DES se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 6. Resumen de las indicaciones actuales de la disección endoscópica de la submucosa en el tratamiento de lesiones gástricas

Indicaciones clásicas:

1. Cáncer gástrico precoz bien diferenciado
2. Lesiones elevadas < 20 mm
3. Lesiones excavadas (no ulceradas) < 10 mm

Indicaciones ampliadas:

1. Tumores intramucosos de cualquier tamaño si no presentan ulceración ni invasión linfática
2. Tumores intramucosos, menores de 3 cm, sin invasión linfática, con o sin ulceración
3. Tumores de tipo intestinal, con invasión submucosa (sm1 < 500 mm), con tamaño menor a 3 cm y sin invasión vascular
4. Tumores de tipo pobremente diferenciado, menores de 2 cm, sin ulceración

Fuente: Zuleta MAG, Vega JHR, Ruiz O, Concha A, Betancur DMÁ, Amaya MT, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano – 2015

2. La resección endoscópica mucosa (REM) permite la extirpación de lesiones polipoideas de amplio volumen y diámetro, siempre y cuando no exista en ellas degeneración cancerosa que infiltre la capa submucosa, el tamaño sea ≤ 20 mm de diámetro, la histología sea diferenciada y sin invasión linfovascular conocida (79).

Para ambas técnicas endoscópicas los pacientes deben tener un riesgo suficientemente bajo de metástasis ganglionares de modo que con este tratamiento se logre curar por completo la patología (77).

El manejo quirúrgico con gastrectomía está indicado cuando existe alta sospecha o confirmación de afectación de los ganglios linfáticos. Al extirpar de los ganglios linfáticos afectados podemos realizar una evaluación de estos, lo cual es importante porque las metástasis en los ganglios linfáticos están asociadas con la recurrencia del tumor (80).

Los tumores localizados en el tercio proximal, serán tratados con gastrectomía total (extirpación de todo el estómago) ampliada, mientras que los localizados en el tercio medio con gastrectomía subtotal (extirpación de parte del estómago) o gastrectomía total. Es importante destacar que al realizar una disección extensa de los ganglios linfáticos se puede lograr hasta un 50% de supervivencia en cinco años en pacientes con CG (76).

La gastrectomía extendida o multivisceral, consiste en la extirpación de los sitios de extensión tumoral extragástrica en contigüidad con la resección gástrica sumado a la disección ganglionar, esta busca conseguir una resección completa con márgenes negativos (81). La gastrectomía extendida en el cáncer gástrico localmente avanzado puede prolongar

la sobrevida en la ausencia de diseminación peritoneal o de metástasis distante si se consigue una resección completa.

La gastrectomía extendida de tratamiento debe ser diferenciada de la gastrectomía extendida paliativa, siendo la segunda una medida que busca controlar aquellos síntomas que están afectando la calidad de vida, la obstrucción o el sangrado, en aquellos pacientes en quienes no se espera una larga sobrevida debido a la enfermedad (82).

Después de la cirugía, los pacientes cuyos ganglios linfáticos no muestran signos de metástasis ganglionar pueden estar bajo observación sin tratamiento adicional (83), de hecho, las directrices basadas en consenso de 2017 para el tratamiento del cáncer gástrico de la National Comprehensive Cancer Network, así como las directrices de la ESMO y Japón recomiendan la observación sin terapia adyuvante para pacientes con que tienen márgenes de resección no comprometidos (80). Mientras que los pacientes que presentan bordes positivos después de la resección quirúrgica deben recibir radioterapia además de quimioterapia con 5- fluorouracilo (81), que serán mencionadas a continuación.

La radioterapia es otra opción de tratamiento que consiste en usar rayos o partículas de alta energía para destruir las células cancerosas en un área específica del cuerpo. Puede ser realizada antes de la cirugía para tratar de reducir el tamaño del tumor y así facilitar el procedimiento, después de la cirugía para destruir los remanentes de cáncer que no pueden ser vistos o extirpados durante la cirugía o también se puede usar para desacelerar el crecimiento y aliviar los síntomas del cáncer del estómago en etapa avanzada, como el dolor, el sangrado y problemas para comer (84).

En conclusión, el diagnóstico del cáncer gástrico suele ser tardío debido a la clínica inespecífica de la enfermedad, por lo cual predispone a un mal pronóstico para el paciente. Se precisa una correcta estadificación del tumor para definir el abordaje y tratamiento. Por último, se recomienda vigilar al paciente por el tiempo adecuado, según su estadio, para disminuir la tasa de recidiva, y considerar, si es necesario, el tratamiento paliativo para mejorar la calidad de vida del paciente y disminuir los síntomas de la patología.

CAPÍTULO IV

CÁNCER GÁSTRICO EN COLOMBIA

4.1 Estadísticas Colombianas

El cáncer gástrico es una de las principales causas de muerte por cáncer en el país, siendo la principal causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres después del cáncer de mama y de cuello uterino.

El cáncer gástrico afecta 2 o 3 veces más a hombres que a mujeres (85), pero en otros países centro y suramericanos la razón en tasas de mortalidad entre hombres y mujeres varía según el intervalo de edad (86). A nivel mundial, el cáncer gástrico ocupó el 5° lugar en el listado de los cánceres más frecuentes en el año 2018 con aproximadamente un millón de casos nuevos, lo que representa un 5.7% del total de todos los cánceres (87). El número de muertes globales estimadas por año de cáncer gástrico es alrededor de 723.000. Siendo Latinoamérica una de las áreas mundiales con alta incidencia (>60 por cada 100.000 hombres) (88).

Los departamentos que más se vieron afectados fueron Quindío, Huila y Cauca con prevalencias que van del 11.7 a 24.4 por cada 100.000 habitantes y las tasas de mortalidad más altas en el país, que corresponden a un 3.5-7.2 por cada 100.000 habitantes, mientras que el departamento del Atlántico y otras zonas costeras presentan las menores tasas de mortalidad por cáncer gástrico (89).

Para el año 2000 el Instituto Nacional de Salud presenta en un informe epidemiológico nacional que el tumor maligno de estómago encabezaba la lista de las principales muertes por cáncer en Colombia tanto en hombres como en mujeres con las tasas de mortalidad ajustadas según la edad de 13.26 y 7.69 respectivamente por cada 100000 habitantes y según las cifras presentadas por el atlas de mortalidad por cáncer en Colombia del instituto nacional de cancerología, durante el período de 1994-2013 la tasa de mortalidad para los

hombres en el territorio colombiano fue de 13.5 por cada 100000 y para las mujeres fue de 7.0 por cada 100000, estiman también un descenso aproximadamente del 2% anual en algunas regiones del país que al parecer está relacionado con la mejoría en las condiciones de vida de la población (90).

Colombia Médica para el año 2018 muestra las tasas de incidencia para cáncer gástrico (100.000 personas- año) en ciudades como Cali con un 20.2 para hombres y 10.7 en mujeres, Pasto con 26.7 en hombres y 11.8 en mujeres, Bucaramanga con 17.1 en hombres y 10.2 en mujeres, Manizales con 20.3 para hombres y 9.7 en mujeres, Barranquilla con 4.4 para hombres y 2.2 en mujeres y Medellín con 12.4 para hombres y 8.1 en mujeres (91).

Se reporta una tasa de supervivencia del 11% a los 5 años, la mayor parte de los pacientes murieron a los 6 meses después del diagnóstico de la enfermedad debido a la agresividad de este tipo de cáncer y el estadio avanzado en el que se suele diagnosticar, aunque se puede cambiar las cifras interviniendo en los factores de riesgo modificables de esta enfermedad y producir un descenso como el que se ha visto en los países desarrollados en los últimos 5 años con respecto a esta enfermedad (16).

4.2 Factores de riesgo

Se ha determinado una relación entre el riesgo de morir por cáncer gástrico y la altitud de la región, característica que puede ser atribuida a las características genóticas de los habitantes de la región o al potencial carcinogénico de las diferentes cepas de *Helicobacter Pylori* , viéndose mayormente afectada la región andina del país mientras que la región de la costa y las regiones planas presentaron un número menor de casos; este patrón al parecer se refleja en otros países latinoamericanos como Costa Rica y Venezuela.

Los hábitos alimenticios tienen un papel importante en el riesgo del desarrollo de cáncer gástrico y puede ser uno de los factores que puede explicar la variabilidad de la incidencia en el territorio colombiano, ya que los patrones de alimentación varían según el departamento y están influenciados por la ubicación geográfica, la cultura, la riqueza y el nivel de desarrollo de la zona.

En el estudio de la dieta y su asociación con lesiones preneoplásicas y cáncer gástrico en una zona de alto riesgo para cáncer gástrico en Colombia, publicado en 2008, el alto consumo de frutas y vegetales, así como el consumo de 4 o más porciones de leguminosas por semana se ha relacionado con una disminución del riesgo de desarrollo de cáncer gástrico, mientras que el alto consumo de almidones y granos, el exceso de sal que destruye la mucosa que protege la capa superficial del estómago y aumenta la permeabilidad de los carcinógenos a las células gástricas, el consumo de carnes procesadas por su contenido de sal y nitritos que son precursores de la formación de sustancias cancerígenas para los seres humanos como las nitrosaminas, aumentan el riesgo de desarrollo de este tipo de cáncer (92).

El consumo de frutas, hortalizas y lácteos es mucho mayor en la región antioqueña, en Bolívar, Córdoba y Sucre el consumo de almidón es más característico de la dieta tradicional que se observa en regiones como Cundinamarca, Meta, Tolima, Risaralda y Cauca (93). Ante esto podemos observar como dichos patrones alimentarios coinciden con el reporte de casos por cada región que se han mencionado a principio de esta sección.

4.3 Guías disponibles en Colombia

Actualmente no existe una guía de práctica clínica por parte del Ministerio de Salud de Colombia, sin embargo, en su lugar existe la guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano del 2015 publicada por las asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología, donde se evalúan diferentes estrategias para la prevención, detección temprana, estadificación, manejo endoscópico y seguimiento del cáncer gástrico recomendado en el país.

La guía propone la realización de vigilancia endoscópica en los pacientes con dispepsia no investigada a cualquier edad si tienen signos o síntomas de alarma, también a los pacientes con dispepsia que sean mayores de 35 años; no se recomienda el uso de los niveles de pepsinógeno como método para la detección de lesiones gástricas malignas y premalignas en Colombia por su poca disponibilidad y debido a que los niveles de pepsinógeno se

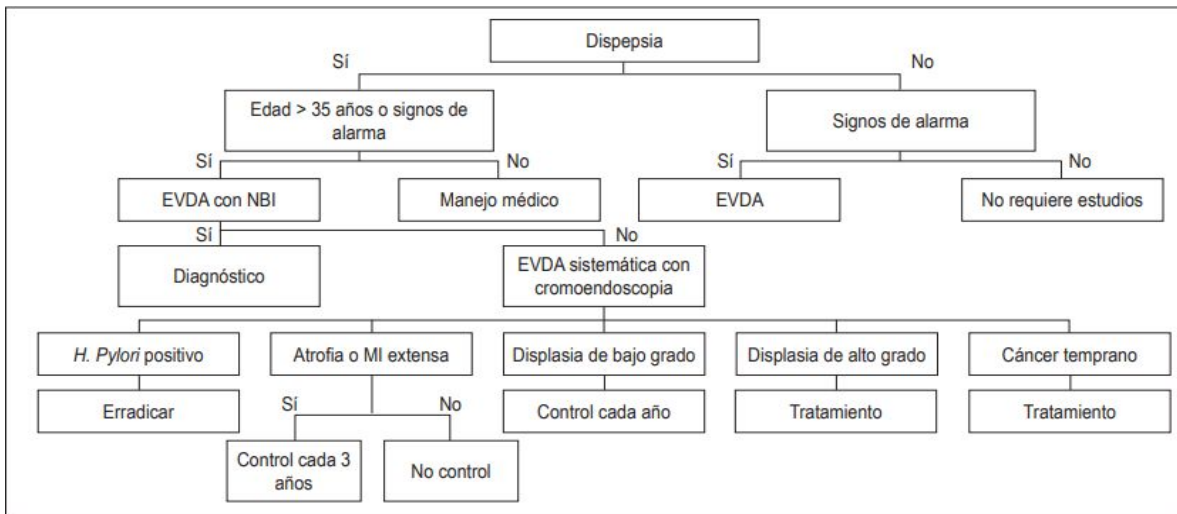
pueden ver alterados por factores como la región, la edad, el sexo o el hábito de fumar. Se hace la recomendación para el tamizaje de cáncer gástrico temprano y lesiones pre malignas a través del uso de la endoscopia digestiva alta de luz blanca asociado con cromoendoscopia con colorantes tipo índigo carmín, la erradicación de la *Helicobacter Pylori* en los pacientes donde sea detectada para disminuir la incidencia de cáncer gástrico, la estadificación por medio de endoscopía, mucosectomía como tratamiento para el cáncer gástrico temprano en aquellas lesiones que son menores o iguales a 1 cm y el intervalo para el seguimiento de estos pacientes según las características de la lesión que presentaron (73).

4.4 Protocolos de diagnóstico y tratamiento

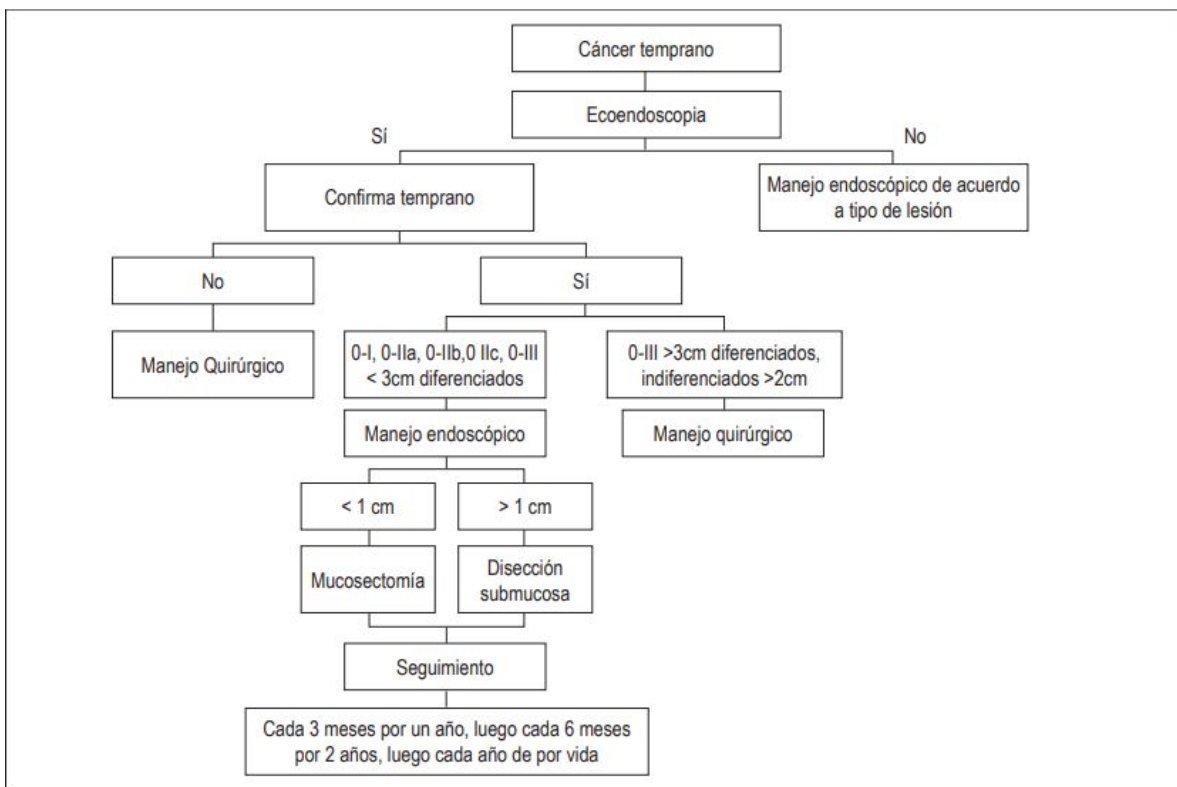
El diagnóstico y tratamiento de esta patología fue anteriormente mencionado en detalle en el capítulo III. Como se mencionó previamente, sólo se cuenta con la guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano publicada por las asociaciones Colombianas de Gastroenterología, Endoscopia digestiva, Coloproctología y Hepatología, en la cual se presentan los siguientes algoritmos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico en Colombia.

El primer algoritmo tiene en cuenta la presencia de dispepsia, la edad y signos de alarma (como los síntomas mencionados en el apartado “Manifestaciones clínicas”) para determinar si es necesario proceder con endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) o si se hace manejo farmacológico de la sintomatología dispéptica con Inhibidores de las bombas de protones (IBP) como primera línea por 8 semanas o procinéticos como segunda opción en los pacientes que no respondan a los IBP. Cabe resaltar que según el algoritmo de procedimiento, la no realización de EVDA y el tratamiento médico frente a la dispepsia queda restringido sólo a esas personas menores de 35 años sin signos de alarma. (Ver: algoritmo 1)

El segundo algoritmo, por su parte, se centra en las opciones de diagnóstico y seguimiento de los pacientes identificados con cáncer temprano. (Ver: Algoritmo 2)



Algoritmo 1. Algoritmo sobre la identificación de lesiones precancerosas y cancerosas.



Algoritmo 2. Algoritmo sobre el manejo del cáncer temprano

CONCLUSIONES

Está definido que el cáncer gástrico genera un gran impacto en la salud de la población, a nivel mundial y en Colombia, como objetivo de nuestra revisión, la mortalidad y complicaciones asociadas a esta condición muestran altos índices, por lo que se hace necesario realizar el estudio de la misma, para llevar a cabo intervenciones efectivas.

Las neoplasias gástricas pueden presentarse de distintas maneras, desde formas benignas como es el caso de los pólipos gástricos, a presentaciones de características malignas dentro de las que se conoce el AG como la más común, a su vez cada manifestación será determinada o se relaciona con los distintos factores de riesgo presentes en cada paciente.

Es conocido que esta enfermedad tiene un origen multifactorial, al combinarse en cada paciente un cúmulo de factores de riesgo que llevan a su aparición; aún así dentro de estos factores el que se denomina como probablemente el principal, es la infección por *H. Pylori* cuyas lesiones en la mucosa gástrica plantean el inicio para el desarrollo de alteraciones neoplásicas, claro está que por sí sola no es capaz de generar la enfermedad, por lo que es necesario que se asocien factores tales como la dieta, por ejemplo, el alto consumo de sal, o la historia familiar y médica de la persona, incluso alteraciones genéticas, entre otros.

Por otro lado, el cuadro clínico que presentan los pacientes con CA gástrico es inespecífico, por lo que no ha sido posible determinar síntomas y signos como propios del mismo, pero debe sospecharse en pacientes que cuenten con factores de riesgo en compañía de manifestaciones como dolor abdominal, pérdida de peso, entre otros; es así como se puede llevar a cabo pruebas diagnósticas, dentro de estas se cuenta con la endoscopia gastrointestinal superior y la radiografía por contraste, siendo la primera la que demuestra superioridad en el diagnóstico.

Teniendo en cuenta lo anterior, la etiopatogenia del cáncer gástrico continúa siendo un ámbito abierto a estudio, de gran valor científico y clínico, ya que puede proporcionarnos dianas terapéuticas en las cuales investigar en caso de establecida la enfermedad, mientras

que los factores de riesgo nos proporcionan la información necesaria para prevenirlo, siendo esto último lo que mayor impacto socio-económico puede tener, puesto que puede aplicarse desde el primer nivel de atención en salud, constituyéndose como el pilar de las acciones a nivel local y nacional, añádase a esto que, como todos los programas de promoción y prevención nos permiten compartir conceptos que, más allá de disminuir el riesgo de aparición de la enfermedad nos permiten promover un mejor estado de salud física y psicológica en la población objetivo.

Al hablar de cáncer gástrico, el verdadero reto está en realizar el diagnóstico adecuado y oportuno en aquellos pacientes que no presentan síntomas, y es este el punto de mayor controversia ya que el cribado para detectar CA gástrico en sus primeras etapas se puede realizar para grandes grupos poblacionales, lo que se conoce como cribado masivo, el cual puede ser altamente beneficioso en países con altas tasas de incidencia del CA gástrico, o para individuos con alto riesgo o cribado oportunista.

En cuanto al tratamiento, éste debe realizarse de forma individualizada y con el objetivo lo menos invasivo posible, al tiempo que se tienen en cuenta factores del paciente como su edad y estado general, factores propios de la patología siendo la estadificación de la neoplasia uno de los más importantes, y factores relacionados con las opciones de manejo como el tipo de cirugía, la tolerancia a la quimioterapia, entre otros.

En Colombia, el CA gástrico se encuentra dentro de las principales causas de muerte por neoplasias, siendo la población masculina la más afectada y mostrando según datos del Instituto Nacional de Salud la influencia de elementos como la ubicación geográfica y la infección por H. Pylori en la variabilidad de cifras por áreas del mapa del país; el Ministerio de Salud colombiano tiene publicada una Guía de Práctica Clínica del año 2015 para la prevención, diagnóstico y tratamiento temprano del cáncer gástrico, en la cual se describen las pautas para la intervención en esta patología.

Con todo esto aún no se ha logrado generar un impacto significativo mediante las intervenciones realizadas, incluso hay propuestas de otras guías con el fin de replantear las

acciones establecidas y alcanzar resultados que hagan posible disminuir la mortalidad por cáncer gástrico. Es así como se considera necesario realizar más estudios sobre esta patología y su comportamiento en nuestro país teniendo en cuenta también los resultados obtenidos a nivel mundial, con el fin de lograr el objetivo ya mencionado.

RECOMENDACIONES

En la información expuesta a lo largo del documento es posible observar que, a pesar de ser una enfermedad de origen multifactorial, diversos factores de riesgo importantes incluyen estilos de vida modificables, entre los más importantes aquellos relacionados con la dieta.

Según esto, el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano de Investigación del Cáncer (*WCRF* y *AICR* por sus siglas en inglés) listan una serie de recomendaciones (86) que están dirigidas a la prevención del desarrollo del cáncer (independientemente de su tipo) que consideramos son ideales y acordes para realizar al lector. Entre estas recomendaciones tenemos:

1. Consumo balanceado de una dieta rica en frutas, legumbres, vegetales o cereales que no sean altamente procesados. Esta recomendación se hace con base a evidencia de protección que al parecer está dada tanto por el propio consumo de vegetales como al hecho de que la mayoría de estos alimentos sean de bajo aporte energético.
2. Evitar el aumento de peso, en específico si el aumento es de más de 5 kg durante la adultez. Esto con base a la evidencia que hay entre la asociación de la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer.
3. Incrementar la actividad física con por lo menos 30 minutos de ejercicio. Se ha demostrado que la ausencia de actividad física favorece la aparición de ciertos tipos de cánceres gastrointestinales y de igual manera, indirectamente al no realizar actividad física se favorece el exceso de grasa corporal y por consiguiente induciendo a la obesidad.
4. Se recomienda el consumo de 5 o más porciones de frutas y vegetales diarios, en especial aquellos de hoja verde.
5. Se recomienda el consumo de más de 7 porciones diarias de granos, tubérculos y raíces que tengan poco o ningún procesamiento. Estos alimentos no solo son ricos en fibra, sino que también uno de sus efectos positivos puede residir en su contenido de antioxidantes y fitoquímicos. No consumir alcohol o consumirlo sólo en cantidades moderadas.

6. Se recomienda no consumir más de 80 gr/día de carnes rojas y se incentiva a realizar la sustitución de estas por pescado o pollo.
7. Se recomienda limitar el consumo de grasas y del mismo modo se incentiva a usar cantidades moderadas de aceites vegetales en lugar de aceites de origen animal. Importante tener en cuenta que los aceites de base vegetal siempre serán preferidos por sobre los de base animal y que, además, el uso de aceites recalentados o reusados pueden ser tan dañinos como las grasas saturadas.
8. Limitar el consumo de sal o comidas conservadas en sal, lo cual incluye evitar agregar sal a comidas servidas en mesa. La recomendación realizada es de no sobrepasar los 3 gr de sal por cada 1000 kcal ingerida. En niños la recomendación de no sobrepasar los 3 gr debe mantenerse como meta principal sin importar las kcal.
9. No se recomienda consumir alimentos que contengan moho, incluyendo aquellos que sean deliberadamente fermentados.
10. Se recomienda preservar los alimentos que puedan ser perecederos en los refrigeradores. Esto se basa en prevenir la proliferación de bacterias u hongos que puedan ser dañinos al individuo y por lo tanto inducir cambios epiteliales que favorezcan la aparición de cáncer.
11. Se recomienda solo el consumo ocasional de alimentos que contengan aditivos o agentes contaminantes, en especial en los países en vías de desarrollo donde el control regulatorio de estos productos pueda no ser el más adecuado.
12. Se recomienda no consumir alimentos quemados en particular si se trata de carne o pescado. En conjunto con esto se hace la recomendación de evitar asar los alimentos sobre llama directa, así como freír o hervir en exceso estas comidas ya que todas estas prácticas se han visto relacionadas con el incremento en el cáncer de estómago.

Incentivamos a que se sigan estas recomendaciones en un intento por disminuir las cifras de cáncer gástrico en un futuro tanto dentro del país como de la población global.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Etemadi A, Safiri S, Sepanlou SG, Ikuta K, Bisignano C, Shakeri R, et al. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* enero de 2020;5(1):42-54.
3. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 15 de diciembre de 2010;127(12):2893-917.
4. Dicken B, Bigam D, Cass C, Mackey J, Joy A, Hamilton S. Gastric Adenocarcinoma: Review and Considerations for Future Directions. *Ann Surg.* enero de 2005;241(1):27-39.
5. Risk factors for gastric cancer - UpToDate [Internet]. [citado 24 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-gastric-cancer?search=smoking%20and%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
6. J. R. Siewert H. J. Stein. Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. 13 January 2003 [Internet]. 1998; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9823902/>
7. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett.* 10 de abril de 2014;345(2):196-202.
8. Eric Van Cutsem, Xavier Sagaert, Baki Topal, Karin Haustermans, Hans Prenen. Gastric cancer. *May 5 2016.* 388(2654):64.

9. Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 11 de septiembre de 2014;513(7517):202-9.
10. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr*. febrero de 2004;7(1a):187-200.
11. Botterweck AAM, van den Brandt PA, Goldbohm RA. A Prospective Cohort Study on Vegetable and Fruit Consumption and Stomach Cancer Risk in the Netherlands. *Am J Epidemiol*. 1 de noviembre de 1998;148(9):842-53.
12. You W, Brown LM, Zhang L, Li J, Jin M, Chang Y, et al. Randomized Double-Blind Factorial Trial of Three Treatments To Reduce the Prevalence of Precancerous Gastric Lesions. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 19 de julio de 2006;98(14):974-83.
13. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*. 1 de octubre de 1998;129(7):517-24.
14. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl*. 2 de octubre de 2004;364(9441):1219-28.
15. RL Cotran SR, Kumar V. *Patología Estructural y Funcional*. 9.^a ed. Elsevier; 2017.
16. Carioli G, Vecchia CL, Bertuccio P, Rodriguez T, Levi F, Boffetta P, et al. Cancer mortality predictions for 2017 in Latin America. *Ann Oncol*. 1 de septiembre de 2017;28(9):2286-97.
17. Ferro A, Peleteiro B, Malvezzi M, Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. Worldwide trends in gastric cancer mortality (1980–2011), with predictions to 2015, and incidence by subtype. *Eur J Cancer*. mayo de 2014;50(7):1330-44.
18. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics [Internet]. American Cancer Society | Cancer Facts & Statistics. [citado 24 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://cancerstatisticscenter.cancer.org/>

19. Lee Y-C, Chiang T-H, Chou C-K, Tu Y-K, Liao W-C, Wu M-S, et al. Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. mayo de 2016;150(5):1113-1124.e5.
20. Megraud F, Coenen S, Versporten A, Kist M, Lopez-Brea M, Hirschl AM, et al. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut*. enero de 2013;62(1):34-42.
21. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 1 de septiembre de 2004;53(9):1374-84.
22. Flores-Treviño S, Mendoza-Olazarán S, Bocanegra-Ibarias P, Maldonado-Garza HJ, Garza-González E. *Helicobacter pylori* drug resistance: therapy changes and challenges. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 3 de agosto de 2018;12(8):819-27.
23. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System - PDF Free Download [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://docplayer.net/14996077-World-health-organization-classification-of-tumours-pathology-and-genetics-of-tumours-of-the-digestive-system.html>
24. Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. HARRISON PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA. 19.ª ed. Vol. 2. McGraw Hill; 2015.
25. Correa P. Gastric Cancer: Overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 1 de junio de 2013;42(2):211-7.
26. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 1 de junio de 2017;3(1):1-19.
27. Corvalán R A. Bases epigenéticas del cáncer gástrico: oportunidades para la búsqueda de nuevos biomarcadores. *Rev Médica Chile*. diciembre de 2013;141(12):1570-7.
28. Correa P. Cáncer gástrico: una enfermedad infecciosa. :8.
29. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. diciembre de 2003;125(6):1636-44.

30. Hatakeyama M. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *J Gastroenterol*. 1 de abril de 2009;44(4):239-48.
31. Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, et al. cag, a pathogenicity island of Helicobacter pylori, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Natl Acad Sci*. 10 de diciembre de 1996;93(25):14648-53.
32. Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 1 de septiembre de 2017;22.
33. Dos Santos Pereira E, Magalhães Albuquerque L, de Queiroz Balbino V, da Silva Junior WJ, Rodriguez Burbano RM, Pordeus Gomes JP, et al. Helicobacter pylori cagE, cagG, and cagM can be a prognostic marker for intestinal and diffuse gastric cancer. *Infect Genet Evol*. 2020;104477-104477.
34. Faraji EI, Frank BB. Multifocal atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. junio de 2002;31(2):499-516.
35. Ajani JA, Lee J, Sano T, Janjigian YY, Fan D, Song S. Gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 1 de junio de 2017;3(1):1-19.
36. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. mayo de 2014;23(5):700-13.
37. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC*. febrero de 2013;24(2):217-31.
38. Yusefi AR, Lankarani KB, Bastani P, Radinmanesh M, Kavosi Z. Risk Factors for Gastric Cancer: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2018;19(3):591-603.
39. Ang T, Fock K. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Med J*. diciembre de 2014;55(12):621-8.
40. Gastric cancer epidemiology and risk factors - Guggenheim - 2013 - *Journal of Surgical Oncology* - Wiley Online Library [Internet]. [citado 24 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jso.23262>

41. Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Surg Oncol*. 2013;107(3):230-6.
42. Campos F, Carrasquilla G, Koriyama C, Serra M, Carrascal E, Itoh T, et al. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World J Gastroenterol WJG*. 28 de septiembre de 2006;12(36):5772-9.
43. Clinical features, diagnosis, and staging of gastric cancer - UpToDate [Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: https://ezproxy.uninorte.edu.co:2095/contents/clinical-features-diagnosis-and-staging-of-gastric-cancer?search=gastric%20cancer%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
44. Cutaneous manifestations of internal malignancy - UpToDate [Internet]. [citado 24 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/cutaneous-manifestations-of-internal-malignancy?search=gastric%20cancer%20etiology&source=search_result&selectedTitle=9~150&usage_type=default&display_rank=9
45. Lee Goldman, Andrew I. Schafer. Goldman Cecil Tratado de Medicina Interna. 25.^a ed. New York: Elsevier; 2016.
46. Govindan R, Morgensztern D. Manual Washington de Oncología [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2016. Disponible en: <https://books.google.com.co/books?id=mrrhsgEACAAJ>
47. Rodríguez ML. Medicina general. Diagnóstico en oncología + acceso web. Elsevier España; 2014. 466 p.
48. Yu Q, Li X-L, Ji G, Wang Y, Gong Y, Xu H, et al. Malignant acanthosis nigricans: an early diagnostic clue for gastric adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 25 de noviembre de 2017;15(1):208.
49. Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. Case reports and review of literature [Internet]. [citado 25 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/642>
50. Mantilla AF, Díaz-Martínez LA, Ballesteros ZJ, Chávez MJ, Mesa LL, Solier Insuasty J. El signo de Leser-Trélat ¿Un predictor de neoplasias útil en clínica? *Acta Médica Colomb*. 2014;272-8.

51. Mohanna S, Bravo F, Salinas E, Solidoro A. Signo de Leser-Trélat en una paciente con adenocarcinoma de pulmón. *Folia Dermatol.* 1 de enero de 2005;16:123-6.
52. Li J, Xu H, Zhang L, Song L, Feng D, Peng X, et al. Malignant ascites-derived organoid (MADO) cultures for gastric cancer in vitro modelling and drug screening. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1 de noviembre de 2019;145(11):2637-47.
53. Hodge C, Badgwell BD. Palliation of malignant ascites. *J Surg Oncol.* 2019;120(1):67-73.
54. Plancarte R, Guillén MR, Guajardo J, Mayer F. Ascitis en los pacientes oncológicos: Fisiopatogenia y opciones de tratamiento. *Rev Soc Esp Dolor.* abril de 2004;11(3):156-62.
55. Definición de ascitis maligna - Diccionario de cáncer del NCI - Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2011 [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/ascitis-maligna>
56. Iavazzo C, Madhuri K, Essapen S, Akrivos N, Tailor A, Butler-Manuel S. Sister Mary Joseph's Nodule as a First Manifestation of Primary Peritoneal Cancer. *Case Rep Obstet Gynecol* [Internet]. 2012 [citado 2 de noviembre de 2020];2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3485758/>
57. Chapañan-Relaiza M, Catacora Cama J, Delgado Gonzales V. Nódulo de la hermana Mary Joseph: una manifestación inicial poco usual de adenocarcinoma de páncreas. *Acta Médica Peru.* octubre de 2017;34(4):323-7.
58. Campos Rivas R, Acha Arrieta V, Guarch R, Arteaga Mazuelas M, Fanlo Mateo P. ¿Nódulo de la hermana María José? *An Med Interna.* noviembre de 2005;22(11):555-6.
59. Falabella RF, Chaparro JV, Cabal MIB. *Dermatología: Fundamentos de medicina* (8a edición). Corporación para investigaciones Biológicas CIB; 2017. 685 p.
60. Lee CK, Chang YW, Jung SH, Jang JY, Dong SH, Kim HJ, et al. [A case of Sister Mary Joseph's nodule as a presenting sign of gastric cancer]. *Korean J Gastroenterol Taehan Sohwagi Hakhoe Chi.* febrero de 2008;51(2):132-6.
61. Ehmann LM, Fiegl M, Wollenberg A. [Multiple Sister Mary Joseph's nodules in a patient with gastric cancer]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. junio de 2011;136(25-26):1365-8.

62. Yoon EWT, Nishihara K. Virchow's node together with an Irish node. Clin Case Rep. 26 de abril de 2017;5(6):1046-7.
63. Aghedo BO, Kasi A. Virchow Node. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556100/>
64. Karamanou M, Laios K, Tsoucalas G, Machairas N, Androutsos G. Charles- Emile Troisier (1844-1919) and the clinical description of signal node. :3.
65. Sundriyal D, Kumar N, Dubey SK, Walia M. Virchow's node. BMJ Case Rep [Internet]. 12 de septiembre de 2013 [citado 2 de noviembre de 2020];2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3794256/>
66. Varela U C, Castro C P, Labra W A, Bravo P JC. TUMOR DE KRUKENBERG: HISTORIA, DEFINICION ACTUAL Y MANIFESTACIONES MORFOLOGICAS EN TOMOGRAFIA COMPUTADA. Rev Chil Radiol. 2006;12(1):12-4.
67. Matsushita H, Watanabe K, Wakatsuki A. Metastatic gastric cancer to the female genital tract. Mol Clin Oncol. noviembre de 2016;5(5):495-9.
68. Yan D, Du Y, Dai G, Huang L, Xu Q, Yu P. Management Of Synchronous Krukenberg Tumors From Gastric Cancer: a Single-center Experience. J Cancer. 20 de octubre de 2018;9(22):4197-203.
69. Machlowska J, Maciejewski R, Sitarz R. The Pattern of Signatures in Gastric Cancer Prognosis. Int J Mol Sci [Internet]. 4 de junio de 2018 [citado 2 de noviembre de 2020];19(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032410/>
70. Deng G, Qu J, Zhang Y, Che X, Cheng Y, Fan Y, et al. Gastric cancer-derived exosomes promote peritoneal metastasis by destroying the mesothelial barrier. FEBS Lett. 2017;591(14):2167-79.
71. Imrich S, Hachmeister M, Gires O. EpCAM and its potential role in tumor-initiating cells. Cell Adhes Migr. 1 de enero de 2012;6(1):30-8.
72. Gastric cancer screening - UpToDate [Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://ezproxy.uninorte.edu.co:2095/contents/gastric-cancer->

- screening?search=gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=9~150
&usage_type=default&display_rank=9
73. Zuleta MAG, Vega JHR, Ruiz O, Concha A, Betancur DMÁ, Amaya MT, et al. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer gástrico temprano - 2015. :9.
 74. Grávalos C. Cáncer gástrico [Internet]. SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica. 2020 [citado 21 septiembre 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?showall=1>
 75. Eleftheriadis N, Inoue H, Ikeda H, Onimaru M, Yoshida A, Maselli R, et al. Acetic acid spray enhances accuracy of narrow-band imaging magnifying endoscopy for endoscopic tissue characterization of early gastric cancer. *Gastrointest Endosc.* mayo de 2014;79(5):712.
 76. Rojas Montoya V, Montagné N. Generalidades del cáncer gástrico. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 30 de abril de 2019 [citado 2 de noviembre de 2020];9(2). Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/clinica/article/view/37351>
 77. Korenaga D, Haraguchi M, Tsujitani S, Okamura T, Tamada R, Sugimachi K. Clinicopathological features of mucosal carcinoma of the stomach with lymph node metastasis in eleven patients. *Br J Surg.* junio de 1986;73(6):431-3.
 78. Fernández-Esparrach G, Calderón Á, Esteban JM, Gimeno-García AZ, de Tejada AH, Martínez-Ares D, et al. Disección submucosa endoscópica. Guía de práctica clínica de la SEED. *Rev Esp Enferm Dig.* 2014;106:13.
 79. Clinical Practice Guideline for Endoscopic Resection of Early Gastrointestinal Cancer [Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.e-ce.org/journal/view.php?doi=10.5946/ce.2020.032>
 80. Early gastric cancer: Treatment, natural history, and prognosis - UpToDate [Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://ezproxy.uninorte.edu.co:2095/contents/early-gastric-cancer-treatment-natural-history-and->

prognosis?search=gastric%20cancer%20treatment&source=search_result&selecte
dTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H757935963

81. Torres EP. Tratamiento quirúrgico del cáncer gástrico en el Servicio de Gastroenterología del Hospital General de México. Rev Med Hosp Gen Mex. :7.
82. Butte JM, Kerrigan N, Waugh E, Meneses M, Parad H, Visscher A, et al. Gastrectomía extendida en cáncer gástrico: Evaluación de la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Rev Médica Chile. diciembre de 2010;138(12):1487-94.
83. Opciones de tratamiento según el tipo y la etapa del cáncer de estómago [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/tratamiento/por-etapa.html>
84. Radioterapia para el cáncer de estómago [Internet]. [citado 2 de noviembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-estomago/tratamiento/radioterapia.html>
85. Rahman R, Asombang AW, Ibdah JA. Characteristics of gastric cancer in Asia. World J Gastroenterol. 28 de abril de 2014;20(16):4483-90.
86. Instituto Nacional de Cancerología - ESE. Análisis de Situación del Cáncer en Colombia 2015. 2017 [Internet]. Disponible en: https://www.cancer.gov.co/Situacion_del_Cancer_en_Colombia_2015.pdf
87. Cáncer gástrico - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/estomago?start=2>
88. Regino WO. Cáncer gástrico en Colombia: un diagnóstico tardío que amerita el compromiso del Estado. :3.
89. Piñeros Petersen M. Atlas de mortalidad por cancer en Colombia. Bogotá, D.C.: Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología; 2010.
90. González M. Principales causas de mortalidad por cáncer en Colombia. :16.
91. Bravo LE, Muñoz N. Epidemiology of cancer in Colombia. Colomb Médica. 1 de enero de 2018;49(1):9-12.
92. Teresa Martinez, Gustavo A. Hernandez, Carlos A. Rojas. La dieta y su asociación con lesiones preneoplásicas y cáncer gástrico en una zona de alto riesgo para cáncer gástrico en Colombia I, 2000-2006. 2008. 12(2):74-8.

93. Quintero-Lesmes DC, Herran OF. Food Changes and Geography: Dietary Transition in Colombia. Ann Glob Health [Internet]. [citado 24 de noviembre de 2020];85(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6634597/>