



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Secretaría de Salud
Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
Dirección General Adjunta de Epidemiología

**Factores de riesgo para Cáncer Gástrico en América Latina:
Un Meta-análisis**

T E S I S

Para obtener el Grado como Especialista Médico
en Epidemiología

P r e s e n t a:

Dra. Patricia del Carmen Bonequi Alvarado

Director de Tesis:

Dra. M. Constanza Camargo

Division of Cancer Epidemiology and Genetics,
U.S. National Cancer Institute

Facultad de Medicina



México, D.F. Julio 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Secretaría de Salud
Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
Dirección General Adjunta de Epidemiología



**Factores de riesgo para Cáncer Gástrico en América Latina:
Un Meta-análisis**

T E S I S
En cumplimiento para obtener el grado
Como Especialista Médico en Epidemiología
P r e s e n t a :
Dra. Patricia del Carmen Bonequi Alvarado

Director de Tesis:

Dra. M. Constanza Camargo
Division of Cancer Epidemiology and Genetics,
U.S. National Cancer Institute

Asesores:

Dr. Fernando Meneses González
Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica,
Dirección General de Epidemiología

Dr. Pelayo Correa

Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition,
Department of Medicine, School of Medicine, Vanderbilt University

Dr. Charles S. Rabkin

Division of Cancer Epidemiology and Genetics,
U.S. National Cancer Institute

Facultad de Medicina



México, D.F. Julio 2012



Liberación de Tesis

Título: Factores de Riesgo para Cáncer Gástrico en América Latina: Un Meta-análisis

Alumna: Patricia del Carmen Bonequi Alvarado

Director: M. Constanza Camargo

Asesores: Dr. Fernando Meneses González

Dr. Pelayo Correa

Dr. Charles S. Rabkin

La tesis presentada es autorizada



Pelayo Correa, MD

M. Constanza Camargo, PhD

Fernando Meneses, MD

Charles Rabkin, MD

México, D.F. 30 de Julio del 2012



Agradecimientos

A Dios por su gracia infinita

A mis hijos, por ser el aliento y la luz que motivan mis días

A mi esposo, por caminar de mi mano construyendo sueños en realidades

A mi madre, por el ejemplo de lucha y fortaleza que forjaron mi esencia

A mi abuelo, por esa dosis de rectitud y perseverancia que dejaste como herencia

A mis hermanas, por contagiarme su sonrisa

A mi director y asesores de tesis, por depositar en mí su confianza

Resumen

Título: Factores de Riesgo para Cáncer Gástrico en América Latina: Un Meta-análisis

Alumna: Patricia del Carmen Bonequi Alvarado

Director: M. Constanza Camargo

Asesores: Dr. Fernando Meneses González

Dr. Pelayo Correa

Dr. Charles S. Rabkin

Factores de Riesgo para Cáncer Gástrico en América Latina: Un Meta-análisis

América Latina tiene entre las tasas de incidencia de cáncer gástrico más altas en el mundo, por razones que continúan siendo desconocidas. Por tal motivo, realizamos un meta-análisis resumiendo la literatura publicada sobre factores de riesgo para cáncer gástrico en esta región geográfica. Las búsquedas en PubMed y en bases regionales de estudios relevantes publicados hasta Diciembre del 2011 arrojaron un total de 29 estudios independientes de casos y controles. Calculamos la razón de momios (RM) global para las exposiciones reportadas en al menos cinco estudios, entre las cuales se incluyeron el nivel socioeconómico (educación), los hábitos de vida (tabaquismo y consumo de alcohol), los factores dietéticos (consumo de frutas, vegetales totales, vegetales verdes, chile, carne total, carne roja, carne procesada, pescado y sal); y las variantes genéticas del huésped (*IL1B-511T*, *IL1B-31C*, *IL1RN*2*, y codón *TP53 72 Arg*). Las razones de momios específicas de cada estudio fueron extraídas y resumidas utilizando modelos de efectos aleatorios. De manera consistente con la patogénesis multifactorial de esta enfermedad, el tabaquismo, el consumo de alcohol, el alto consumo de carne roja o procesada, la alta ingesta de sal y ser portador del polimorfismo de *IL1RN*2* se asociaron, cada uno, con un incremento moderado en el riesgo de cáncer gástrico; por el contrario, los niveles altos de educación y el consumo de frutas y verduras totales se asociaron con una disminución moderada en el riesgo. Las otras exposiciones no se asociaron significativamente. Estos factores de riesgo y la magnitud de su asociación son similares a aquellos reconocidos globalmente; estudios futuros deberán enfocarse en exposiciones específicas para cada región que puedan explicar el alto riesgo de cáncer

Índice

- I. Introducción

- II. Marco teórico
 - a. Panorama del Cáncer Gástrico en el Mundo
 - b. El escenario en América Latina
 - c. Factores de riesgo
 - 1. El agente: *Helicobacter pylori*.
 - 2. Epstein - Barr Virus
 - 3. Factores dietéticos
 - 4. Tabaquismo
 - 5. Consumo de Alcohol
 - 6. Factores del huésped

- III. Planteamiento del problema

- IV. Justificación

- V. Objetivos
 - a. Objetivos específicos

- VI. Hipótesis.

- VII. Metodología
 - a. Diseño
 - b. Estrategia de búsqueda y criterios de selección

- c. Factores de riesgo
- d. Análisis estadístico

VIII. Aspectos éticos y de bioseguridad

IX. Resultados

- a. Búsqueda bibliográfica y descripción de estudios
- b. Asociaciones con nivel socio-económico
- c. Asociaciones con hábitos de estilo de vida
- d. Asociaciones con factores dietéticos
- e. Asociación con variantes genéticas sesgo de publicación

X. Discusión

XI. Conclusión

XII. Cuadros y figuras

XIII. Referencias bibliográficas

Factores de Riesgo para Cáncer Gástrico en América Latina: Un Meta-análisis

I. Introducción

El cáncer gástrico representa la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (1). Esta neoplasia surge principalmente como consecuencia de la infección crónica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) (2), la cual es adquirida típicamente durante la infancia; y sin tratamiento, persiste a lo largo de la vida (3). Es posible que la gran variación en la incidencia de cáncer gástrico entre las poblaciones se encuentre relacionada con diferencias en la prevalencia de la infección por *H. pylori* y/o con co-factores ambientales y del huésped que modifican el riesgo de cáncer gástrico (4).

América Latina tiene una alta prevalencia de infección por *H. pylori* (5, 6) y entre las tasas de incidencia de cáncer gástrico más altas del mundo (1). Para caracterizar los factores de riesgo de cáncer gástrico relevantes para las poblaciones latinoamericanas, resumimos la literatura publicada, realizamos un meta-análisis de los factores de riesgo estudiados y contrastamos nuestros resultados con meta-análisis globales, los cuales, generalmente, pasan por alto los estudios conducidos en esta región geográfica. Para que finalmente, la evidencia pueda ser utilizada como guía de futuras investigaciones y como una herramienta de investigación en el diseño de intervenciones hechas a la medida para las poblaciones del continente.

II. Marco teórico

Durante los últimos 50 años se ha observado una importante reducción en las tasas de mortalidad por cáncer gástrico (7); sin embargo continúa siendo una enfermedad de mal pronóstico (8), y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (1).

En América Latina, representa la quinta neoplasia más frecuente (9) y representa una importante carga de salud (8). Las regiones del Centro y Sur del continente han sido identificadas como zonas de alto riesgo; especialmente los países localizados en la costa del Pacífico y la región Andina, donde se han observado, históricamente, altas tasas de incidencia y mortalidad (8,9).

La mayoría de los estudios epidemiológicos han observado que la incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico varían considerablemente entre los diferentes países y regiones del mundo (8,9), sugiriendo un fuerte componente ambiental en el perfil de riesgo de cada región (10).

Actualmente, la infección por *Helicobacter pylori* es reconocida como la principal causa primaria de esta enfermedad (9,11-13); especialmente en el desarrollo de tumores localizados en el antro y el cuerpo del estómago; sin embargo su papel en tumores de localización proximal es más debatido (11).

La mayoría de las investigaciones han propuesto una explicación etiológica; en la cual, el agente biológico, *H. pylori* y potencialmente algunos virus, pueden interactuar en diferentes puntos del proceso precanceroso con otras influencias ambientales, como la baja ingesta de frutas y verduras frescas, así como con el alto consumo de alimentos salados y de sal de mesa; los cuales aunados a factores genéticos de huésped (4,10,12-



15), modelan la susceptibilidad o resistencia del huésped a la carcinogénesis (10,13). Por lo tanto, se ha concebido al cáncer gástrico como una enfermedad multifactorial (16,17).

Las contrastantes tasas de incidencia y mortalidad entre países y regiones del mundo, junto con el perfil multifactorial de la enfermedad, sugieren plausiblemente que el medio ambiente y los factores del huésped asociados con la incidencia de cáncer gástrico en este continente puede diferir de aquellos identificados previamente en otras áreas del mundo.

Sin embargo, los esfuerzos de investigación sobre cáncer gástrico en la región han sido limitados; e incluso atomizados, por lo tanto desde la perspectiva de las políticas públicas; la evidencia disponible, hasta el momento, no ha sido suficiente para evaluar con precisión los beneficios de programas preventivos para esta población, los cuales se han caracterizado por ser estrategias no planeadas.

a. Panorama del Cáncer Gástrico en el Mundo

Hasta mediados de la década de 1990, el cáncer gástrico constituía la causa más común de muerte por cáncer en el mundo (18), sin embargo, la incidencia y la mortalidad por esta enfermedad han disminuido (7,8,18); y se ha convertido en un cáncer relativamente raro en América del Norte y en la mayoría del Norte y Europa occidental (18).

Tendencias decrecientes similares, aunque en menor magnitud, se han observado recientemente en países con tasas históricamente altas; como Japón, China, Colombia, Ecuador y Rusia (7).

Las razones de dicha disminución no se han comprendido plenamente, pero se atribuyen; por una parte, a la menor dependencia de alimentos conservados y a la mayor disponibilidad de frutas y hortalizas frescas secundario al invento y uso de refrigeradores;



así como al uso de antibióticos que ha permitido una reducción en la prevalencia de infección crónica por *H. pylori* (7).

Sin embargo, el cáncer gástrico continúa siendo una enfermedad de mal pronóstico, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 10%, entre los pacientes con estadios tardíos de la enfermedad (19). Y representa aún una importante carga en los países en desarrollo, donde se producen más del 70% de casos (714.000 casos) (9).

En 2008, se estimaron alrededor de un millón de casos nuevos de cáncer de estómago, convirtiéndose en la cuarta neoplasia más frecuente en el mundo, después de los cánceres de pulmón, mama y colon, y la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos (738.000 muertes, 9,7% del total) (1,9).

En la mayoría de los países, las tasas de incidencia son casi dos veces más altas en hombres que en mujeres (9, 20, 21) y es principalmente una enfermedad de los grupos de mayor edad (20).

Las incidencias de cáncer gástrico varían considerablemente en diferentes países y regiones del mundo (8,9,16), las zonas consideradas de alto riesgo incluyen Asia oriental y partes de Asia Central y América del Sur (8); en cambio las tasas más bajas se observan en América del Norte (8, 22). (Asia oriental: 28.1 por 100.000 en hombres, 13.0 por 100.000 en las mujeres vs América del Norte: 2.8 y 1.5 respectivamente) (9).

Se ha demostrado que el país de nacimiento es un factor de riesgo de cáncer de estómago más fuerte que el país de residencia actual. Los habitantes que migran de las regiones con alto riesgo de cáncer gástrico a regiones con menor riesgo adquieren un nivel de riesgo intermedio (23). Sin embargo; las características demográficas y culturales también desempeñan un papel importante en su desarrollo (24).

b. El escenario en América Latina

En América Latina, la disminución ha sido menos marcada, pero constante (7); sin embargo todavía es muy alta en ciertas zonas (18); especialmente en los países situados en la costa del Pacífico, como Guatemala, Honduras, Ecuador, Colombia, Perú y Costa Rica, donde se han observado la mayor incidencia y mortalidad. (9).

En 2008, la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer estimó que, en el continente, alrededor de 65,360 personas fueron diagnosticadas y 54,308 personas murieron por esta enfermedad, lo que representa una tasa de incidencia estandarizada por edad de 11.7 por cada 100,000 habitantes y una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 9.6 por cada 100.000 habitantes (9).

Entre los países de la región, las tasas de incidencia fluctúan desde 5.65 en los Estados Unidos hasta 26,6 por 100.000 habitantes en Honduras; desafortunadamente, el registro de cáncer basado en la población está limitado en muchos países de América Latina, por esta razón la mayoría de las tasas de incidencia nacional son estimadas en base a los registros de mortalidad (25).

c. Factores de riesgo

La probabilidad de desarrollar esta neoplasia es modulada por una compleja interacción entre el agente, *Helicobacter pylori* y potencialmente algún virus, con influencias ambientales como la dieta y el tabaquismo; junto con factores de genéticos del huésped que determinan la susceptibilidad o resistencia a la carcinogénesis (10,13,17).



Por lo tanto, la triada epidemiológica puede aplicarse para comprender mejor las causas de carcinogénesis (10) y representa una explicación plausible para las variaciones de incidencia y mortalidad observada entre las regiones del mundo.

Un cambio en el precario equilibrio entre el agente, el huésped y el ambiente, como la infección con una cepa más virulenta de *H. pylori* o una mayor ingesta de sal, puede afectar la velocidad de la cascada de eventos que conducen al desarrollo de cáncer gástrico (13,26)

1. El agente: *Helicobacter pylori*

En 1994, la Agencia Internacional de investigación sobre cáncer (IARC) declaró a *Helicobacter pylori* como un carcinógeno tipo I (13, 23, 26).

Esta bacteria ha sido parte de la flora humana desde tiempos inmemoriales (19,13, 26), representa una de las infecciones bacterianas crónicas más comunes en todo el mundo; actualmente se estima que aproximadamente la mitad de la población mundial está infectada con esta bacteria (26); sin embargo, su prevalencia no es homogénea en todo el mundo (23, 27).

Es microorganismo de lento crecimiento, en forma de espiral con flagelos. La cual ha evolucionado hasta adaptarse al agresivo entorno de estómago para poder colonizarlo (16,27), posee una potente ureasa que le permite vivir en el microambiente ácido del lumen gástrico, creando una nube de amonio que la protege (10, 13, 27, 28).

Algunos determinantes bacterianos contribuyen con la evolución de esta enfermedad; como el gen CagA, su principal factor de virulencia, el cual conduce al desarrollo de adenocarcinoma gástrico (26, 27,29).



La infección por *H. pylori* es adquirida principalmente durante la primera infancia, a través de la ingestión oral (27, 29); tanto su adquisición como su persistencia están estrechamente vinculadas a factores socioeconómicos, tales como el ingreso, el nivel educativo y las condiciones de vida (16); sin tratamiento persiste a lo largo de la vida (3).

Es posible que la gran variación en la incidencia de cáncer gástrico entre las poblaciones se encuentre relacionada con diferencias en la prevalencia de la infección por *H. pylori* y/o con co-factores ambientales y del huésped que modifican el riesgo de cáncer gástrico (4).

2. Epstein-Barr virus

Cada vez más pruebas indica la posibilidad de un papel del virus de Epstein - Barr (EBV) en la etiología de algunos cánceres gástricos (10,26). Ciertos exámenes cualitativos han propuesto que el EBV puede ser co-factor de *H. pylori* en la carcinogénesis gástrica (30,31), y parece estar asociado con una mayor inflamación y un alto grado de infiltración linfoide (10,30).

Meta-análisis recientes han encontrado la presencia de la EBV en aproximadamente un 9% de los cánceres gástricos (30,32), sugiriendo que la infección por EBV se asocia con el desarrollo del carcinoma gástrico con diferencias significativas por sexo y sub-sitio anatómico (30,32,33); sin embargo, el papel exacto del VEB en la carcinogénesis gástrica todavía no es claro (9,28).

3. Factores dietéticos

Múltiples estudios epidemiológicos sugieren, de manera consistente, que el consumo de alimentos salados y la baja ingesta de frutas y verduras frescas aumentan el riesgo de cáncer gástrico (14, 16, 20,23).

Históricamente, la disminución en la incidencia de cáncer gástrico en todo el mundo ha sido atribuida a la llegada del refrigerador, lo cual permitió incrementar la ingesta de frutas y verduras frescas; y al mismo tiempo, disminuyó la dependencia del consumo de alimentos conservados (7, 22, 25).

Sin embargo, aún no se han identificado los componentes específicos de frutas y verduras que desempeñen un papel importante en la prevención del cáncer gástrico. Se ha propuesto, que la presencia de antioxidantes protegen contra el daño oxidativo; convirtiendo a la vitamina C en un candidato plausible apoyado por un cuerpo relativamente grande de pruebas epidemiológicas (17, 20, 22).

Por otra parte, la asociación positiva con el consumo de sal ha sido más claramente delineada. Se ha propuesto una interacción sinérgica entre el consumo de sal de mesa y la infección por *H. pylori* en el riesgo de desarrollar cáncer gástrico, debido a que dicho ingrediente actúa directamente sobre la mucosa gástrica, destruyendo la barrera mucosa (14, 19,23). Dicho daño inducido por sal puede aumentar la posibilidad de infección persistente con *H. pylori* (22).

4. Tabaquismo

El tabaquismo es el factor de riesgo asociado con el mayor número de casos de cáncer en todo el mundo (26). Recientemente fue incluido en la lista de factores ambientales que aumentan la probabilidad de cáncer gástrico (34).

La evidencia de estudios ecológicos e individuales apoya la hipótesis de un efecto sinérgico entre *H. pylori* y el tabaquismo (35,36). La más reciente revisión sistemática que aborda la relación entre el hábito de fumar y el cáncer gástrico, proporciona evidencia sólida para clasificar al tabaquismo como el factor de riesgo conductual de cáncer gástrico más importante; comparando entre fumadores y no fumadores, los autores estiman que el riesgo relativo de desarrollar esta neoplasia fue 62% mayor en los hombres fumadores y un 20% superior en las mujeres que fuman (34).

Otros estudios han señalado que el tabaquismo está asociado con la persistencia de la infección de *H. pylori* (37) y aumenta la tasa de falla terapéutica (38,39); se ha demostrado que los fumadores tienen el doble de probabilidad de fracasar en la erradicación de *Helicobacter pylori* que los no fumadores (39).

5. Consumo de alcohol

El consumo de alcohol tiene una larga historia de uso y abuso en numerosas culturas del mundo; se ha convertido en uno de los hábitos más importantes vinculados con diversos daños a la salud en la sociedad contemporánea. Y es un factor de riesgo importante para numerosos tipos de cáncer en todo el mundo (40).

EL etanol, en sí mismo, no es cancerígeno; sin embargo, su primer metabolito (acetaldehído) recientemente ha demostrado ser un carcinógeno local en los seres humanos (40); sin embargo su asociación con el riesgo de cáncer gástrico, es aún una cuestión abierta a la discusión (41).

A fin de proporcionar una medición definitiva de la asociación entre alcohol y el riesgo de cáncer gástrico, durante el año 2010 fue llevado a cabo un meta-análisis que reporta una asociación positiva con alto consumo de alcohol (40).

6. Factores del huésped

La respuesta inflamatoria en el huésped puede contribuir en la explicación de las diferencias en la evolución de la infección por *H. pylori*, la cual puede ser de magnitud variable en función a la susceptibilidad genética del huésped (42).

Muchos investigadores han reportado asociaciones entre diversos polimorfismos genéticos que regulan la respuesta inflamatoria el huésped y el cáncer gástrico; sin embargo los resultados han sido contradictorios (42).

Los genes relacionados, que se han estudiado con mayor frecuencia en relación con el cáncer gástrico son aquellos implicados en la codificación de las interleucinas-1b, 1RA, 8 y 10; así como del Factor de Necrosis Tumoral (TNF), importantes mediadores en la fisiología gástrica que podrían desempeñar papeles importantes en la etiología de este padecimiento (42).

En un modelo animal se demostró que la elevación en el nivel de una única citocina (IL-1b), es suficiente para inducir carcinogénesis en la mucosa gástrica. La IL-1b es un citocina pro-inflamatoria y un potente inhibidor de la secreción de ácido gástrico. Se ha postulado que una supresión de la secreción ácida profunda promueve la proliferación y difusión de *H. pylori* desde el antro del corpus, llevando a una gastritis severa y más amplia, que favorece el desarrollo de atrofia y posteriormente adenocarcinoma (10).

Sin embargo, los polimorfismos genéticos están asociados con cáncer gástrico en personas de origen no asiáticas y en los casos de cáncer gástrico de tipo intestinales. El meta-análisis más reciente sobre la asociación entre polimorfismos genéticos y cáncer gástrico, reveló las diferencias de riesgo por tipo histológico, sitio anatómico, ubicación geográfica y estado de la infección de *H. pylori* (12, 42).

En América Latina, algunos estudios de otros países de América Latina han encontrado una mayor susceptibilidad relacionada con otros polimorfismos genéticos (43-45).

III. Planteamiento del problema

¿Los patrones dietéticos y los hábitos de vida, como el tabaquismo y el consumo de alcohol; aunados a la susceptibilidad genética del huésped explican la variación en la incidencia de cáncer gástrico en las poblaciones de América Latina?

IV. Justificación

Las estrategias de prevención primaria, encaminadas tanto a erradicar la infección por *H. pylori*; como a disminuir la ingesta de sal y a aumentar el consumo de frutas y verduras frescas, han sido las únicas estrategias efectivas con un efecto significativo en el control del cáncer gástrico (13, 23).

Sin embargo, históricamente la reducción en las tasas de mortalidad se han debido, en gran parte, a un proceso de prevención no planificado; como el uso generalizado de los aparatos de refrigeración, los cuales han permitido un menor consumo de alimentos salados y conservados y al mismo tiempo, incrementaron la disponibilidad de frutas y verduras frescas (16).

Para poder dirigir políticas de prevención planificadas, se requiere evidencia epidemiológica sólida acerca de los factores de riesgo específicos que caracterizan a las poblaciones de América Latina, que pueda ser utilizada como una herramienta de investigación en el diseño de políticas de salud pública, así como de una guía para futuras investigaciones.

V. Objetivos

El objetivo principal del presente estudio consistió en: “Caracterizar, en base a la evidencia disponible, los factores de riesgo para cáncer gástrico específicos de las poblaciones de América Latina”

a. Objetivos específicos

- Recopilar la evidencia publicada hasta Diciembre del 2011, sobre factores de riesgo asociados con cáncer gástrico en las poblaciones de América Latina.
- Calcular estimaciones promedio de riesgo (RR) de efectos aleatorios y los correspondientes intervalos de confianza de 95% (IC), para exposiciones reportadas en al menos 5 estudios.
- Comparar los resultados obtenidos con los meta-análisis globales publicados

VI. Hipótesis

La variación en la incidencia de cáncer gástrico, en las poblaciones de América Latina se relaciona con patrones dietéticos, con hábitos de vida, como el tabaquismo y el consumo de alcohol; así como con factores genéticos del huésped que modifican el riesgo de cáncer gástrico.

VII. Metodología

a. Diseño

Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura publicada hasta Diciembre del 2011 sobre factores de riesgo para cáncer gástrico en los países de América Latina.

b. Estrategia de búsqueda y criterios de selección

En las bases de literatura de PubMed® (Biblioteca Nacional de Medicina, Bethesda, MD, U.S.A), LILACS® (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; <http://lilacs.bvsalud.org/en>), y SciELO® (Biblioteca Electrónica Científica en Línea; <http://scielo.org>) se realizó la búsqueda de estudios observacionales publicados en cualquier idioma hasta el 31 de Diciembre del 2011; evaluando los factores de riesgo para cáncer gástrico en los 20 países que conforman América Latina, de acuerdo con la definición de la Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (46).

Para identificar estudios en PubMed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: “(gastric cancer OR stomach cancer) AND (risk OR risk factors OR risk assessment OR epidemiologic factors OR diet OR food habits OR fruit OR vegetables OR sodium, dietary OR salts OR table salt OR sodium chloride, dietary OR nitrites OR meat OR chili pepper OR tobacco use OR smoking OR alcohol OR alcoholic beverages OR alcohol drinking OR polymorphism, genetic OR polymorphism, single nucleotide OR SNPs) AND (case-control studies OR cohort studies OR cohort OR case-control) AND (Latin America OR Central



America OR South America OR Argentina OR Aruba OR Bolivia OR Brazil OR Colombia OR Costa Rica OR Cuba OR Chile OR Dominican Republic OR Ecuador OR El Salvador OR Guatemala OR Honduras OR Mexico OR Nicaragua OR Panama OR Paraguay OR Peru OR Uruguay OR Venezuela)”. Estrategias análogas fueron utilizadas en las bases regionales.

Dos investigadores (PB y MCC) revisaron de manera independiente títulos y resúmenes para seleccionar los artículos potencialmente relevantes; cualquier desacuerdo fue resuelto consultando un tercer revisor (FMG). Se recuperaron los artículos de texto completo para su potencial inclusión; si al menos mencionaban un factor de riesgo. Las citas recuperadas fueron revisadas en busca de estudios que pudieran haberse perdido o estar ausentes de nuestras búsquedas.

La siguiente información fue abstraída de cada artículo seleccionado: año de publicación primer autor, periodo de reclutamiento, lugar de estudio (país), número de casos y controles, tipo de controles, rango de edad de los participantes (media), proporción de hombres, distribución de tumores por tipo histológico y sub-sitio anatómico, factores de riesgo, razón de momios ajustada (RM) para cáncer gástrico con su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC). De cada estudio, se extrajeron las RMs totalmente ajustadas y las variables de ajuste. Para los estudios que reportaron la asociación con polimorfismos genéticos también se extrajeron las frecuencias genotípicas en casos y controles. Adicionalmente, fueron obtenidas las tasas nacionales de incidencia de cáncer gástrico de las estimaciones de GLOBOCAN 2008 para los países donde dichos estudios fueron realizados (47).

i. Factores de riesgo

Se resumieron las razones de momios para los factores de riesgo que fueron reportados en al menos cinco estudios, incluyendo nivel socioeconómico (nivel de educación), hábitos



de vida (tabaquismo y consumo de alcohol), factores dietéticos (consumo de frutas totales, vegetales totales, vegetales verdes, chile, carne total, carne roja, carne procesada o carne salada, pescado y sal), y las variantes genéticas humanas de *IL1B-31C*, *IL1B -511T*, *IL1RN*2*, *FNTA-308A*, codón 72 Arg de *TP53*, y *GSTM1*.

Otros factores de riesgo reportados en menos de cinco estudios y que por lo tanto no se resumidos fueron las características socio-demográficas y geográficas (ocupación, residencia rural o urbana, uso de refrigerador, fuente de agua y altitud de lugar de residencia), las características personales (talla, peso, índice de masa muscular, etnicidad, orden de nacimiento, historia familiar de cáncer gástrico y grupo sanguíneo ABO), tipos específicos de alcohol consumido, otros componentes dietéticos (consumo de carbohidratos, grasas, aceites, leguminosas, tubérculos, granos cereales, productos lácteos, postres, botanas saladas, bebidas, micronutrientes, oligoelementos, tipos específicos de frutas, de vegetales y de carnes), métodos de cocina y otras variantes genéticas (en *IL6*, *IL8*, *IL10*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *NOS2*, *XRCC1*, *XRCC3*, *hOGG1*, *CYP1A1*, *GSTP1*, *GSTT1*, *MCP1*, *CYP2E1*, *CDH1* y *MTHFR*).

c. Análisis estadístico

Dado que las categorías de los factores dietéticos varían entre los estudios, se resumieron las RMs para la categoría mayor comparada con la menor, de cada estudio. Solo para los estudios que reportaron el consumo de subgrupos de vegetales (ej., amarillo, verde y otros), se resumieron las RMs de los tipos específicos, por el modelo de efectos aleatorios, para obtener un efecto promedio de vegetales.

En nuestro análisis primario, las variables tabaquismo y uso de alcohol fueron analizadas como binarias (ej., fumador vs. no fumador y bebedor de alcohol vs. no bebedor). Debido



a que ciertos estudios reportan asociaciones específicas por estratos para la misma referencia (ej., fumador o ex fumador vs. no fumadores), se resumieron tales estimaciones de riesgo utilizando el modelo de efectos aleatorios para estimar los efectos globales. Como un abordaje analítico secundario, los efectos de fumadores habituales y antiguos fueron considerados en meta-análisis adicionales. También, se evaluó la dosis-respuesta para el tiempo de exposición al tabaco en el tiempo de vida.

Los polimorfismos genéticos del huésped fueron analizados como variables binarias asumiendo un modelo genético dominante; Las RMs fueron calculadas si no eran reportadas en el artículo original. Debido al desequilibrio de ligamento entre los dos polimorfismos de *IL1B* revisados (48), se realizó un meta-análisis combinando las RMs estudio-específicas tanto para *IL1B-511* como para *IL1B-31*. Para los estudios que reportaron ambas asociaciones, se promediaron las estimaciones de riesgo calculadas por el modelo de efectos aleatorios.

Para cada factor de riesgo, se obtuvo la RM de resumen con su correspondiente IC al 95%, utilizando el método de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird (49). Se calculó el error estándar para el $\ln(RM)$ utilizando el IC al 95% de las RMs (50).

La heterogeneidad entre los estudios fue evaluada para significancia estadística utilizando el estadístico Q y cuantificada con el métrico I^2 , el cual fue clasificado como bajo (<25%), moderado (25-50%) y alto (>50%), de acuerdo con el porcentaje de variación atribuible a la heterogeneidad (51,52). Al identificar heterogeneidad moderada o alta para un factor dado, se utilizaron modelos de meta-regresión; para examinar la extensión en la cual una o más de las siguientes co-variables pudieran ser explicativas: el tipo de controles (pacientes del servicio de gastroenterología, pacientes de un servicio diferente a gastroenterología, voluntarios sanos o muestra de base poblacional), el tamaño de muestra (≤ 200 , 201-400, 401-600, ó > 600 sujetos), el ajuste por variables relacionadas



con el nivel socioeconómico como educación e ingreso (presente vs. ausente), y la tasa nacional de incidencia de cáncer gástrico (<16 vs. \geq 16 casos/100,000 habitantes).

Se utilizaron gráficos de Galbraith para identificar visualmente los estudios que contribuyeron a la heterogeneidad alta o moderada, (53). Los datos posicionados por abajo o por arriba del IC 95% de la línea de regresión fueron definidos como estudios atípicos. Se realizaron análisis de sensibilidad excluyendo tales estudios para evaluar su influencia sobre la RM de resumen.

Para cada factor de riesgo estudiado, se investigó el sesgo de publicación mediante la inspección visual con el gráfico de embudo de Begg y fue probado formalmente utilizando el método de regresión de asimetría de Egger (54, 55).

Los Meta-análisis fueron realizados con el paquete estadístico de Stata versión 11 (StataCorp, College Station, TX) utilizando una combinación de macros publicados; entre los cuales se incluyen metan, metareg, galbr, metafunnel and metabias (56). Un valor de p menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo para todas las pruebas excepto para la prueba de heterogeneidad de Egger, para la cual se consideró significativo un valor de $p < 0.10$. Todas las pruebas estadísticas fueron a dos colas.

VIII. Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, el presente estudio se considera una investigación sin riesgo y no requirió consentimiento informado (57). El protocolo fue revisado y aprobado por los Comités de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina, de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

IX. Resultados

a. Búsqueda bibliográfica y descripción de estudios

Las búsquedas bibliográficas identificaron un total de 417 artículos: 204 de PubMed, 120 de LILACS, y 93 de SciELO (Figura 1). Después de excluir 354 publicaciones irrelevantes o duplicadas, 63 artículos de texto completo fueron recuperados para su evaluación; a partir de las referencias de estos artículos, se identificaron 12 publicaciones adicionales. Por lo tanto, se evaluaron un total de 75 artículos reportando asociaciones de factores de riesgo con cáncer gástrico.

Veinticuatro publicaciones evaluaron factores de exposición para los cuales se identificaron menos de cinco artículos. Seis artículos fueron excluidos (58-63) debido a que los autores tenían publicaciones sobre los mismos factores con muestras mayores, pero traslapadas. Por lo tanto, un total de 45 artículos (33 escritos en Inglés y 12 en Español) (64-108), publicados entre 1990 y 2011, fueron incluidos en el meta-análisis (Cuadro 1).

Los 45 artículos evaluaron diferentes factores de riesgo con algunas muestras traslapadas, por lo cual representaron 29 estudios independientes. En su totalidad, los estudios corresponden a comparaciones de casos y controles; tres con controles de base poblacional, ocho con controles sanos, y 18 con controles de base hospitalaria.

Ocho estudios fueron realizados en Brasil, siete en Colombia, cuatro en México, tres en Uruguay, dos en Costa Rica, dos en Venezuela, uno en Chile, uno en Perú y uno en Honduras.



En términos del tamaño de muestra total (casos y controles combinados), siete estudios incluyeron menos de 200 sujetos, once estudios entre 201 y 400, dos entre 401 y 600 sujetos, y nueve se basaron en más de 600 sujetos.

El ajuste de variables vario entre los estudios. Veintitrés estudios ajustaron por edad y sexo, once por características socio-demográficas (nivel socioeconómico, residencia urbana vs. rural y nivel de educación), diez para variables relacionadas con la dieta, siete tanto por tabaquismo como por consumo de alcohol, cinco por infección de *H. pylori* y cuatro por otras características personales (índice de masa corporal, raza/etnicidad, país de nacimiento, e historia familiar de cáncer gástrico).

Con respecto a las características de los casos, 12 estudios ofrecieron información sobre la localización anatómica del tumor y 18 sobre el subtipo histológico. Entre los tumores clasificados, la proporción de localización en sitios no-cardia osciló de 75 a 100% y la proporción de tumores clasificados como de tipo intestinal fluctuó de 35 a 100%. Nueve artículos presentaron análisis estratificado de estas variables, con menos de cinco estudios para cualquier factor de riesgo (76, 83, 88-91, 93, 96, 99).

b. Asociaciones con nivel socio-económico

Educación: Seis estudios examinaron la asociación entre educación y cáncer gástrico (75, 77, 78, 80, 102, 106). La RM específica de los estudios para el nivel de educación más alto comparado con el más bajo osciló de 0.24 a 0.84 (Figura 2). La RM de resumen sugirió una asociación inversa estadísticamente significativa, con una disminución del 52% en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). Se detectó una alta heterogeneidad entre los estudios, pero el análisis de meta-regresión de potenciales factores explicativos falló en explicar la variabilidad. La disminución fue atenuada cuando un estudio atípico (66) fue excluido (38%; IC 95% = 9-57%).

c. Asociaciones con hábitos de vida

Tabaquismo: Catorce estudios examinaron la asociación entre tabaquismo y cáncer gástrico (64, 65, 72-76, 80, 82, 89, 98, 99, 102, 106). Las RMs estudio-específicas para fumadores comparada con no-fumadores oscilaron de 0.56 a 5.87 (Figura 3A). La RM de resumen asocia al tabaquismo con un incremento del 47% en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). Se detectó una alta heterogeneidad entre los estudios, pero no hubo variables explicativas significativas en el análisis de meta-regresión. La gráfica de Galbraith indicó que cuatro estudios atípicos (64, 74, 75, 80) contribuyeron a la heterogeneidad; La RM de resumen estimada después de su exclusión fue 1.49 (IC 95% = 1.29-1.73).

Seis de los 14 estudios (64, 65, 76, 98, 99, 106) evaluaron la asociación de fumar y cáncer gástrico, de manera separada para fumadores y ex fumadores. La RM estudio-específica para fumadores comparada con no fumadores osciló de 0.70 a 2.69. La RM de resumen mostró un incremento del 60% en el riesgo de cáncer gástrico entre fumadores (Cuadro 2). La heterogeneidad entre estudios fue alta, pero el análisis de meta-regresión no pudo explicar la variabilidad. Después de excluir el estudio atípico (99), la RM de resumen fue ligeramente modificada (RM=1.41; IC 95% = 1.05-1.89). Por otro lado, la RM estudio-específica para ex fumadores vs. no fumadores osciló de 0.60 a 1.90. La RM de resumen fue de 1.23 con baja heterogeneidad entre los estudios (Cuadro 2).

Cinco estudios reportaron la asociación entre el tiempo de exposición al tabaquismo a lo largo de la vida, medido como el número de cajetillas por año, y el riesgo de cáncer gástrico (64, 65, 82, 99, 102). En un meta-análisis de dosis respuesta, el incremento en el riesgo de cáncer gástrico por cada 10 cajetillas por año fue de 12% (IC 95% = 6-18%).

Alcohol: Estimaciones de riesgo para el consumo de alcohol fueron reportadas en 16 estudios (64, 65, 72-75, 77, 80, 81, 89, 92, 96, 98, 99, 102, 106). Para seis de estos estudios (64, 65, 98, 99, 102, 106), las RMs específicas por dosis para bebedores de alcohol fue promediada debido a que las asociaciones globales no fueron reportadas. Las RMs estudio-específicas comparando bebedores de alcohol comparada con no bebedores oscilaron de 0.68 a 3.97 (Figura 3B). La RM de resumen sugiere un incremento significativo del 61% en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). La heterogeneidad entre los estudios fue alta, pero los análisis de meta-regresión fallaron para explicar la variabilidad. En una análisis de sensibilidad excluyendo cinco estudios atípicos (73, 74, 92, 102, 106), la RM de resumen fue ligeramente atenuada (RM=1.45; IC 95% = 1.24-1.70).

d. Asociaciones con factores dietéticos

Frutas totales: Once estudios examinaron la asociación entre el consumo de frutas y el riesgo de cáncer gástrico (64, 65, 76, 78, 80, 90, 92, 98, 100, 103, 106). RMs estudio-específicas para el consumo más alto comparado con el menor oscilaron de 0.30 a 2.27 (Figura 4A). La RM de resumen sugiere una asociación significativa inversa con una reducción del 32% en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). Se detectó alta heterogeneidad entre los estudios, pero la disminución fue similar (39%; IC 95%= 28 - 47%) después de la exclusión de dos estudios atípicos (98, 106) los cuales tienen reportes opuestos. El análisis de Meta-regresión identificó significancia nominal del ajuste por nivel socio-económico ($p=0.03$), como reflejó del ajuste por esta variable en uno de los estudios atípicos pero no en el otro.

Vegetales totales: Doce estudios ofrecieron resultados sobre el consumo de vegetales y el riesgo de cáncer gástrico (64, 65, 76, 78, 80, 90, 92, 96, 98, 100, 103, 106), Las RMs específicas de cada estudio para el mayor consumo comparado con el menor oscilaron de 0.30 a 2.72 (Figura 4B).

Para los estudios de Hamada *et al.* (64) y Nishimoto *et al.* (65), la RM de resumen derivada de resultados para vegetales verdes, amarillos y otros, no fueron usados en éste meta-análisis debido a que solo reportaron asociaciones específicas por tipo. La RM de resumen para vegetales totales indicó una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). La heterogeneidad entre estudios fue alta, pero los análisis de meta-regresión no identificaron ningún factor explicativo. Con la exclusión de tres estudios atípicos (78, 92, 103), la reducción fue mayor (53%; IC 95% = 43-62%).

Vegetales verdes: La asociación del consumo de vegetales verdes con cáncer gástrico fue evaluada en cinco estudios (64, 65, 68, 90, 91). La Razón de momios específica de cada estudio para el consumo más alto comparado con el mejor osciló de 0.27 a 1.00. La RM de resumen fue 0.87, con baja heterogeneidad entre estudios.

Chile: La asociación del consumo de chile fue estudiada en seis estudios, incluyendo cinco en los cuales se evaluó directamente el chile como producto alimenticio (77, 80, 88, 96, 106), y uno que evaluó el consumo calculado de capsaicina, el componente activo del chile (91). La RM específica de cada estudio para el consumo más alto comparado con el más bajo osciló de 0.50 a 2.10; excepto para un estudio (88), el cual reportó una RM de 28. La RM de resumen fue de 2.30 (Cuadro 2). Se detectó alta heterogeneidad, pero no hubo variables explicativas significativas en el análisis de meta-regresión. Al excluir dos estudios atípicos fueron, la RM de resumen fue de 1.94 (IC 95% = 1.40-2.68).

Carne total: Cinco estudios proporcionaron información sobre el consumo de carne total (78, 90, 98, 105, 106), con RMs estudio-específicas para el consume más alto comparado con el más bajo que oscilaron de 0.31 a 3.10. La RM de resumen fue de 1.14 (Cuadro 2). Se detectó alta heterogeneidad, pero no hubo variables explicativas significativas en el

análisis de meta-regresión. Dos estudios (90, 106) fueron identificados como atípicos, y la RM de resumen derivada de su exclusión fue de 1.53 (IC 95% = 0.91-2.57).

Carne procesada: Estimaciones de riesgo para la frecuencia más alta en el consumo de carne salada o procesada comparada con la menor frecuencia fueron reportadas en seis estudios (77, 78, 80, 90, 98, 104), y oscilaron de 0.82 a 3.19 (Figura 4C). La RM de resumen para carne procesada sugirió un incremento estadísticamente significativo del 64% en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). Se detectó alta heterogeneidad, pero no hubo variables explicativas significativas en el análisis de meta-regresión. Al excluir dos estudios atípicos (90, 104), La razón de momios de resumen fue de 1.62 (IC 95% = 1.25-2.10).

Carne roja: Para el análisis del consumo de carne roja, se identificaron un total de cinco estudios (64, 65, 80, 100, 105). Las RMs estudio-específicas para el consumo más alto comparado con el más bajo oscilaron de 1.11 a 4.01 (Figura 4D). La RM de resumen sugirió un incremento significativo en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). La heterogeneidad entre los estudios fue alta, pero el análisis de meta-regresión falló en explicar la variabilidad. Con la exclusión de un estudio atípico (64), La RM de resumen fue de 1.47 (IC 95% = 1.13-1.90).

Pescado: La asociación entre el consumo de pescado y el cáncer gástrico fue reportada en seis estudios (64, 65, 80, 90, 102, 106). Las RMs estudio-específicas para el consumo más alto comparado con el más bajo oscilaron de 0.30 a 4.76, con una RM de resumen de 0.86 (Cuadro 2). La heterogeneidad entre los estudios fue alta, pero el análisis de meta-regresión falló en explicar la variabilidad. Dos estudios (90, 106) fueron identificados como atípicos, y la RM de resumen derivada de su exclusión fue de 0.82 (IC 95% = 0.48-1.40).

Sal: Siete estudios proporcionaron información sobre el uso de sal de mesa (74, 76, 78, 80, 89, 96, 106). Las RMs estudio-específicas para la mayor ingesta comparada con la menor

oscilaron de 1.13 a 5.58 (Figura 4E). La RM de resumen sugirió una asociación estadísticamente significativa, con un incremento de 2.24 veces el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). La heterogeneidad entre los estudios fue alta, pero el análisis de meta-regresión falló en mostrar cualquier fuente significativa de heterogeneidad. Con la exclusión de un estudio atípico (106), la RM de resumen fue de 1.98 (IC 95% = 1.40-2.82).

e. Asociación con variantes genéticas

Polimorfismo de *IL-1B*: Once estudios evaluaron la asociación de cáncer gástrico con *IL1B-511T* (79, 86, 87, 97, 107), *IL1B-31C* (69, 93, 94) o con ambos (66, 70, 83). La frecuencia alélica de los alelos de riesgo (*IL1B-511T* ó *IL1B-31C*) entre los controles osciló de 45 a 80% entre los estudios. Las RMs estudio-específicas para los portadores de los alelos de riesgo comparado con los no portadores oscilaron de 0.44 a 2.99; excepto para un estudio atípico (94) el cual tuvo una RM de 8.0. La RM de resumen incluyendo todos los estudios fue de 1.07, con moderada heterogeneidad (Cuadro 2). La RM resumen derivada de la exclusión de un estudio atípico fue de 1.0 (IC 95% = 0.76-1.31).

Número variable de repeticiones en tándem (VNTR) de *IL-1RN*2*: Estimaciones de riesgo de la asociación entre *IL1RN*2* y cáncer gástrico fueron reportadas en once estudios (66, 69, 70, 79, 83, 86, 87, 93, 94, 97, 107). La frecuencia del alelo *2 entre los controles osciló de 17 a 38% entre los estudios. Las RMs estudio-específicas para la comparación de los portadores del alelo *2 (heterocigotos u homocigotos) comparada con los no portadores del alelo *2 (*1, *3, *4 ó *5 únicamente) oscilaron de 0.65 a 2.77 (Figura 5). La RM de resumen sugirió un incremento significativo del 51% en el riesgo de cáncer gástrico (Cuadro 2). Aunque no se identificaron estudios atípicos, hubo una heterogeneidad moderada, pero ningún factor fue asociado significativamente con esta variabilidad mediante meta-regresión.

Polimorfismo de *FNTA-308*: La asociación de *FNTA-308A* y cáncer gástrico fue reportada en seis estudios (69, 70, 75, 79, 87, 94). La frecuencia del alelo A entre los controles osciló de 4 a 14% entre los estudios. Las RMs estudio-específicas para los portadores del alelo A (heterocigoto u homocigoto) comparado con el genotipo G/G oscilaron de 0.41 a 1.39. La RM de resumen fue 0.96 (Cuadro 2), con baja heterogeneidad entre los estudios.

Polimorfismo del codón 72 de *TP53*: Seis estudios examinaron la asociación del polimorfismo del codón 72 de *TP53* y cáncer gástrico (67, 71, 81, 84, 95, 108). La frecuencia alélica de Pro entre controles osciló de 27 a 38% entre los estudios. Las RMs estudio-específicas para la comparación de portadores de Pro (Arg/Pro o Pro/Pro) comparado con los portadores Arg/Arg oscilaron de 0.51 a 1.12. La RM de resumen fue 0.87 (Cuadro 2), con baja heterogeneidad entre estudios.

Polimorfismo de *GSTM1*: Cinco estudios evaluaron la asociación de cáncer gástrico con la variante de *GSTM1* (68, 73, 75, 82, 85). La frecuencia del genotipo nulo (deleción del homocigoto) entre controles osciló de 18 a 60% entre estudios. Las RMs estudio-específicas para el genotipo nulo comparado con el no-nulo oscilaron de 0.81 a 5.45. La RM de resumen fue de 1.36, con alta heterogeneidad (Cuadro 2); el análisis de meta-regresión falló para mostrar cualquier alguna fuente de variación significativa. La RM de resumen derivada de la exclusión de estudios atípicos (75) fue 1.14 (IC 95% = 0.62-1.60).

f. Sesgo de publicación

Los valores de p para la prueba de sesgo de publicación de Egger fueron mayores a 0.10 para todos los factores de riesgo; con la excepción del consumo de vegetales verdes (p=0.10) (Cuadro 2). El gráfico de embudo confirmó la distribución asimétrica moderada para los puntos de datos para esta exposición.

X. Discusión

Caracterizar los factores de riesgo para Cáncer Gástrico permite tener una mayor comprensión de la etiología de la enfermedad para poder sugerir estrategias de prevención. De manera consistente con la carcinogénesis multifactorial, nuestro meta-análisis de estudios Latinoamericanos identificó un incremento en el riesgo de cáncer gástrico asociado con el tabaquismo, el consumo de alcohol, el alto consumo de carne roja y procesada, la ingesta excesiva de sal, y con ser portador de *IL1RN*2*, así como una disminución en el riesgo, con los niveles altos de educación y con el alto consumo de frutas y verduras. No se encontró asociación significativa con las variantes de *IL1B*, *TP53*, *FNTA* o *GSTM1*, tampoco con el alto consumo de verduras verdes, chile, carne total o pescado.

Meta-análisis previos de estos factores de riesgo para cáncer gástrico han utilizado, por lo general, bases internacionales, englobando bases de fuentes internacionales y regionales, nuestro meta-análisis tuvo como objetivo resumir toda la información epidemiológica disponible de estudios Latino Americanos para identificar exposiciones de particular importancia en esta población. En los siguientes párrafos comparamos nuestros resultados regionales con aquellos reportados por estudios globales previos.

De acuerdo con el meta-análisis más reciente sobre la asociación global entre tabaquismo y cáncer gástrico (34, 109), encontramos un incremento del 60% en fumadores comparados con no fumadores y una débil asociación con ex fumadores, en América Latina. A pesar de que los mecanismos a través de los cuales el tabaquismo incrementa el riesgo de cáncer gástrico no han sido completamente comprendidos, los carcinógenos del tabaco pueden dañar la mucosa gástrica y el tabaquismo puede afectar adversamente la persistencia de *H. pylori* (37) así como la eficacia de la terapia de erradicación (38). Estos



efectos se convierten particularmente importantes debido a la creciente prevalencia de tabaquismo en América Latina (110).

El potencial efecto del alcohol en promover la carcinogénesis gástrica continúa siendo poco clara (111). Un meta-análisis global de la asociación entre el consumo de alcohol y cáncer gástrico encontró una asociación significativa con el alto consumo (≥ 4 copas por día), pero no con el consumo moderado (41). Nuestro meta-análisis encontró que, en América Latina, el riesgo de cáncer gástrico se incrementa en bebedores comparado con no bebedores, lo cual puede estar relacionado con un mayor consumo de alcohol en las Américas comparado con el consumo en otras partes del mundo (112).

Con respecto a la dieta, nuestros hallazgos regionales sobre el consumo de carne roja, carne procesada y sal no difieren con los estudios globales; respaldando la hipótesis de que el excesivo consumo de estos productos incrementa el riesgo de cáncer gástrico (17, 113, 114). Por otra parte, estudios de casos y controles globales indican un efecto protector del alto consumo de frutas y verduras (115), conclusión que es reflejada por nuestro meta-análisis en América Latina. Sin embargo, estudios prospectivos han demostrado asociaciones débiles a nulas con el consumo de frutas y verduras (21, 116), pero ninguno de ellos se realizó en poblaciones latinoamericanas. Tanto nuestros datos regionales como los meta-análisis globales previos (117) no sostienen una asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de cáncer gástrico.

Los estudios que sintetizamos proporcionan poca o ninguna validación de la información de sus cuestionarios dietéticos auto-reportados, los cuales generalmente omiten productos alimenticios específicos para esta área geográfica. Existe la necesidad de mejorar los instrumentos de evaluación que cubran regionalmente los componentes dietéticos específicos y los métodos de preparación de alimentos utilizados por las poblaciones de América Latina. Además, los cuestionarios de frecuencia de alimentos



pueden ser complementados por estudios de bio-marcadores como un método más objetivo para estimar la ingesta de nutrientes específicos (118).

La asociación inversa entre el nivel de educación con el riesgo de cáncer gástrico en nuestro meta-análisis se encuentra en línea con hallazgos previos (119, 120). La Educación captura aspectos del nivel socio-económico y puede estar particularmente relacionada con la infección por *H. pylori*, los hábitos de vida y/o la dieta. Sin embargo, largos estudios prospectivos realizados previamente en Europa y Norte América han atribuido solo una pequeña asociación con la infección por *H. pylori* (121) y el tabaquismo (122). Aún es necesario identificar los mecanismos adicionales subyacentes a la relación consistentemente protectora entre educación y cáncer gástrico.

Los estudios de *Candidate Gene and Genome-Wide Association* (GWAS) han asociado significativamente el riesgo de cáncer gástrico con polimorfismos de diferentes genes; entre ellos *IL1B*, *IL1RN*, *IL8*, *IL10*, *CDH1*, *MTHFR*, *PSCA*, *PLCE1*, *PTGER4*, *PRKAA1*, y *ZBTB20* (39, 42, 123-128). De manera particular, meta-análisis globales sintetizando información sobre las variantes de *IL1B* e *IL1RN* han sugerido asociaciones específicas para la raza (39, 42, 123, 124), con un incremento de riesgo de cáncer gástrico en Caucásicos y asociaciones débiles o nulas en Asiáticos. La prevalencia de los alelos de riesgo *IL1B-31C* e *IL1B-511T K* en caucásicos es menor que en asiáticos, además se ha sugerido que el efecto es difícil de detectar debido a la alta frecuencia poblacional de estos alelos de riesgo, y también, que estas variantes no influyen en la susceptibilidad de cáncer gástrico en asiáticos; por su parte, los latinoamericanos tienen una alta prevalencia de alelos de riesgo de *IL1B* y asociaciones nulas con el cáncer gástrico. Por otro lado, nuestros resultados para VNTR de *IL1RN*2* respaldan su implicación en la carcinogénesis de cáncer gástrico.



A pesar de que las asociaciones de cáncer gástrico con los polimorfismos de *FNTA-308* y con el codón 72 Arg de *TP53* no son completamente consistentes con la información global (42, 129-131), ninguno de estos polimorfismos parece estar asociado con el cáncer gástrico en las poblaciones de América Latina. Además de las seis variantes sintetizadas por nuestro meta-análisis, el potencial de América Latina para identificar locus únicos de riesgo asociados y/o de replicar los hallazgos de GWAS no ha sido completamente explotado. Estudios de asociación en esta población genéticamente mezclada entre variantes de Amerindios, Caucásicos y Africanos ofrece oportunidades para dilucidar patrones de desequilibrio genético, asumiendo estudios futuros con un adecuado tamaño de muestra y con un ajuste apropiado por antecedentes genéticos.

Nuestros resultados, basados primariamente en muestras pequeñas y de conveniencia, representan nueve de los 20 países Latinoamericanos, implican que la mayoría de los cánceres gástricos son no-cardia y de tipo intestinal. Sin embargo, no hay información de base poblacional sobre la incidencia específica por sub-sitio y tipo histológico. Desafortunadamente, la cobertura del registro de cáncer en América Latina es limitado (132) y la información disponible, por lo general no incluye estas características tumorales.

Como un meta-análisis de estudios observacionales; es propenso a los sesgos inherentes de los estudios originales. Toda la información para este meta-análisis fue extraída de comparaciones de casos y controles, principalmente con controles de base hospitalaria. Así mismo, la variación en los niveles de las categorías de exposición pudo haber contribuido a la alta heterogeneidad. A pesar de que utilizamos el reporte de Razones de momios ajustadas, puede haber confusores residuales.

La evaluación de *H. pylori* en las comparaciones de casos y controles es problemática. Aunque esencialmente todos los cánceres gástricos se atribuyen a la infección crónica de *H. pylori*, algunos casos son serológicamente negativos debido a que la infección tiende a



disminuir con la progresión de la carcinogénesis (133). La mayoría de los estudios incluidos en este meta-análisis no evaluaron la serología de *H. pylori*, y cinco ajustaron por el estatus de la infección a través de modelos de regresión múltiple sin considerar un potencial error de clasificación. Un abordaje potencial sería comparar los controles seropositivos con los casos de cáncer gástrico; a pesar de su estatus serológico. Sin embargo, nuestras estimaciones resumidas de riesgo no han sido sustancialmente sesgadas, debido a que la infección por *H. pylori* es altamente prevalente en las poblaciones Latino Americanas y no se encuentran correlacionadas con la mayoría de los factores de riesgo revisados.

Con excepción del consumo de chile, los factores de riesgo resumidos en éste meta-análisis representan exposiciones comunes alrededor del mundo. Futuros esfuerzos de investigación deberían de dirigirse hacia exposiciones específicas para América Latina que con una probable significancia etiológica, como el consumo de la hierba de mate, frutas y verduras de crecimiento local; así como sobre el uso de leña para cocina.

Una comprensión adicional sobre la alta mortalidad por cáncer gástrico en la región de la cordilleras montañosas de los Andes comparada con las zonas costeras adyacentes con la misma alta prevalencia de *H. pylori* (134), ha sugerido una posible explicación en base a las diferencias en los genotipos de *H. pylori* y su origen ancestral (Europeo vs. Africano) (135); así como con diferencias en infecciones parasitarias (136), patrones dietéticos, composición de la tierra y otras exposiciones ambientales.

En las células tumorales de alrededor del 9% de los carcinomas gástricos se encuentra Virus de Epstein-Barr (VEB) (15). Los tumores positivos al VEB se distinguen por su episoma monoclonal (137), sus características clínicas y genéticas distintivas (31), y por los altos títulos de anticuerpos contra el VEB (138), lo cual respalda la relación viral en la carcinogénesis gástrica. Estudios previos en América Latina han encontrado que la



prevalencia de positividad al VEB en tumores gástricos oscila de 3.9% en Perú (139) al 16.8% en Chile (140). El papel específico de esta infección viral en el desarrollo de cáncer gástrico, puede variar en magnitud entre las poblaciones

XI. Conclusión

En conclusión, nuestro meta-análisis caracterizó factores de riesgo para Cáncer gástrico en los países de América similares a aquellos identificados globalmente. La mayoría de nuestras estimaciones de riesgo resumidas fueron de moderada magnitud, sugiriendo que aún no han sido reconocidos los factores de riesgo adicionales que contribuyen a la alta incidencia de cáncer gástrico en América Latina.

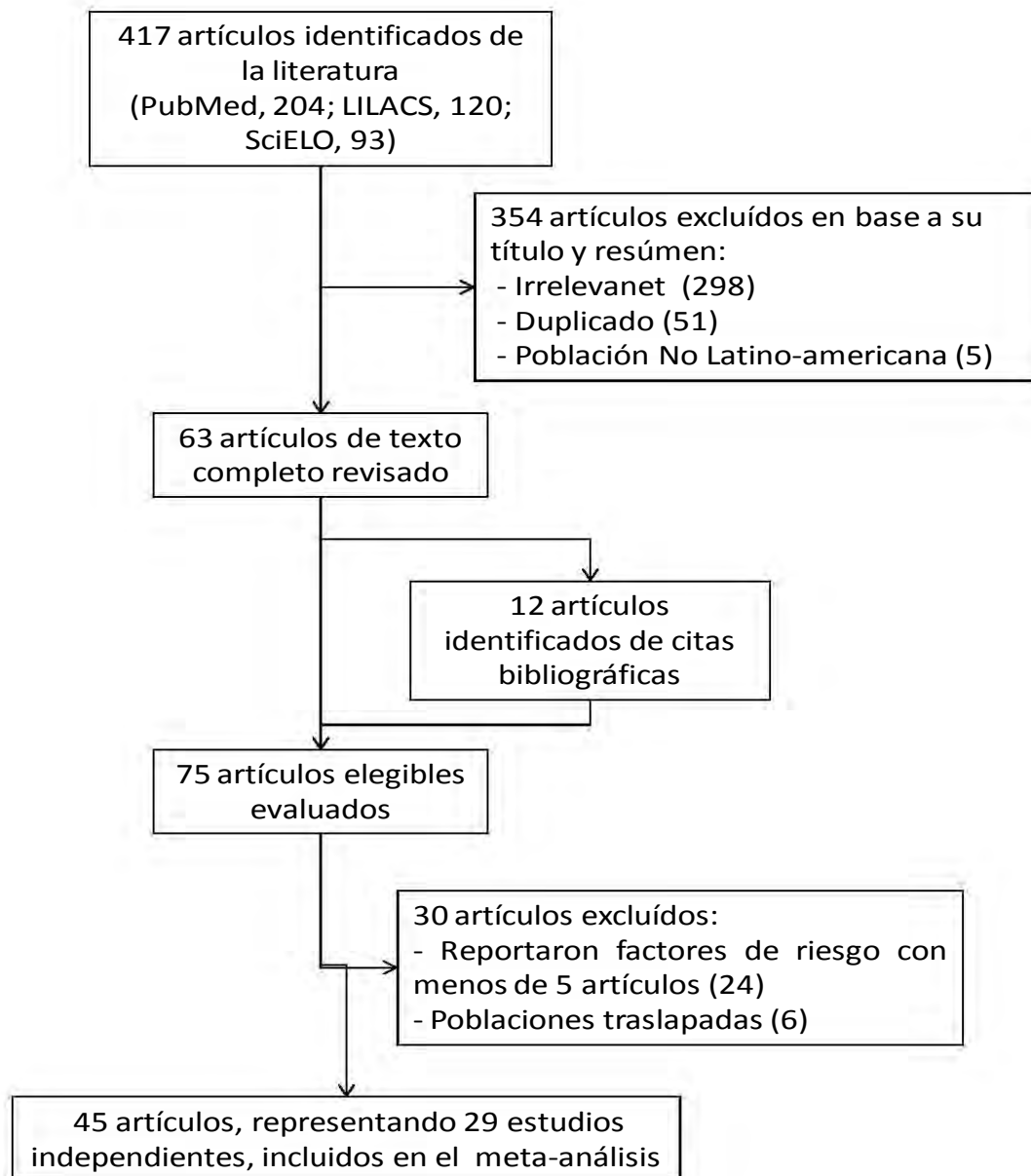
Por el momento, las recomendaciones generales para la prevención de cáncer gástrico son aplicables para esta región geográfica, entre las cuales se incluyen modificaciones dietéticas dirigidas al incremento en el consumo de frutas y verduras, y hacia la disminución en la ingesta de sal, carne roja y carne procesada, junto con cambios en los hábitos de vida para reducir el tabaquismo y el consumo de alcohol.

Adicionalmente la fuerte carga de cáncer relacionada con infecciones justifica considerar seriamente un estudio epidemiológico prospectivo, en el cual se pueda evaluar simultáneamente otras comorbilidades como diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares.

Solucionar el acertijo de la alta incidencia de cáncer gástrico en América Latina podría contribuir con la reducción de la mortalidad en esta región y en mejorar nuestro entendimiento sobre la etiología del cáncer.

XII. Cuadros y figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda de literatura



Cuadro 1. Características de estudios sobre factores de riesgo para cáncer gástrico en América Latina

País	Autores (referencia)	Periodo de estudio	Factores de riesgo extraídos				Casos/controles	Tipo de controles	Rango de edad (o media) ^a , años	Hombres,% ^a	Características del Tumor		Variables de ajuste
			Nivel socio-económico	Factores dietéticos	Hábitos	Variantes Genéticas					Tipo Histológico, %	Subsitio anatómico, %	
BRASIL ^b	Hamada <i>et al.</i> (64) ^c	1991-1994	-	frutas, vegetales totales, vegetales verdes, carne roja, pescado	tabaquismo, alcohol	-	96/192	base hospitalaria (diversos servicios)	38-89	62.5	I: 27; D: 22; U: 51 ^d	NC: 83; U: 17	Edad, sexo, país de nacimiento, carne roja
	Nishimoto <i>et al.</i> (65) ^c	1991-1994	-	frutas, vegetales totales, vegetales verdes, carne roja, pescado	tabaquismo, alcohol	-	236/236	base hospitalaria (diversos servicios)	40-79	72	I: 36; D: 32; U: 32 ^d	N/D	Edad, sexo, raza, educación, tabaquismo, frutas y vegetales
	Gatti <i>et al.</i> (66) Khayat <i>et al.</i> (67)	2000-2003	-	-	-	<i>IL1B</i> -511, <i>IL1B</i> -31, <i>IL1RN</i> VNTR, <i>TP53</i> codón 72	56/56	sujetos sanos donadores de sangre	(56)	75	I: 45; D: 55	NC: 89; CA: 11	Edad, sexo
	Colombo <i>et al.</i> (68)	N/D	-	-	-	<i>GSTM1</i>	100/150	sujetos sanos	20-93	65	N/D	N/D	Edad, sexo, etnicidad
	Rocha <i>et al.</i> (69)	N/D	-	-	-	<i>IL1B</i> -31, <i>IL1RN</i> VNTR, <i>TNFA</i> -308	166/536	sujetos sanos donadores de sangre	N/D	74	N/D	NC: 100	ninguna
	Melo <i>et al.</i> (70)	2003-2004	-	-	-	<i>IL1B</i> -511, <i>IL1B</i> -31, <i>IL1RN</i> VNTR, <i>TNFA</i> -308	30/100	sujetos sanos	18-90	61.6	I: 100	N/D	ninguna
	Gomes de Souza <i>et al.</i> (71)	2005-2007	-	-	-	<i>TP53</i> codón 72	84/185	sujetos sanos	(59.7)	48.3	N/D	N/D	ninguna



Jorge <i>et al.</i> (72)	N/D	-	-	tabaquismo, alcohol	-	150/164	sujetos sanos donadores de sangre	20-93	63.7	N/D	N/D	Edad, sexo, tabaquismo alcohol, infección por <i>H. pylori</i>
CHILE												
Lee <i>et al.</i> (73)	N/D	-	-	tabaquismo, alcohol	<i>GSTM1</i>	73/263	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	22-94	75.8	N/D	N/D	Edad, sexo
COLOMBIA ^b												
Rodríguez <i>et al.</i> (74)	1994-1996	-	-	tabaquismo, alcohol	-	85/170	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	20-88	62.4	N/D	N/D	Edad, sexo, estatus de <i>H. pylori</i>
Torres <i>et al.</i> (75)	2000	educación	-	tabaquismo, alcohol	<i>GSTM1</i> , <i>TNFA-308</i>	50/96	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	N/D	45.2	N/D	N/D	Edad, sexo, educación historia familiar de cáncer gástrico, tabaquismo alcohol, carne ahumada, estatus de <i>H. pylori</i>
Campos <i>et al.</i> (76)	2000-2002	-	frutas, vegetales totales, sal de mesa	Tabaquismo	-	216/431	base hospitalaria (diversos servicios)	N/D	62.8	I: 40; D: 40; U: 20	tercio superior: 11; tercio medio e inferior: 78; U: 11	edad, sexo, hospital
Bermúdez <i>et al.</i> (77)	2001-2005	educación	chile, carne procesada	Alcohol	-	153/307	base hospitalaria (servicios de medicina interna y gastroenterología)	20-89	60	I:46 ; D:31; M: 19; U:4	NC: 75; CA: 25	Edad, educación, antecedente familiar de cáncer gástrico, grupo ABO, alcohol, chile, carne procesada

Martínez <i>et al.</i> (78)	2000-2003 y 2005-2006	educación	frutas, vegetales totales, vegetales verdes, carne total, carne procesada, sal de mesa	-	-	38/103	sujetos con gastritis moderada por revisión endoscópica	30-89	57.4	I: 76; D: 16; M: 8	N/D	edad, sexo, educación, altitud, sal de mesa, calorías totales, estatus de <i>cagA</i> de <i>H. pylori</i>
Martínez <i>et al.</i> (79)	2000-2008	-	-	-	<i>IL1B</i> -511, <i>IL1RN</i> , VNTR, <i>TNFA</i> -308	58/194	sujetos con gastritis moderada por revisión endoscópica	N/D	50	I: 72; D: 21; M: 7	N/D	Edad, sexo, educación, área de riesgo de cáncer gástrico, estado de <i>cagA</i> de <i>H. pylori</i> , <i>polimorfismos</i> estudiados
Gómez-Zuleta <i>et al.</i> (80)	2007-2008	educación	frutas, vegetales totales, chile, carne roja, carne procesada, pescado, sal de mesa	tabaquismo, alcohol	-	90/93	base hospitalaria (sujetos con úlcera duodenal)	18-89	58.9	I: 82; D: 18	NC: 79; CA: 21	edad, sexo
Cardona-Rivas <i>et al.</i> (81)	N/D	-	-	Alcohol	<i>TP53</i> codón 72	65/65	sujetos sanos	(54)	65.4	I: 75; D: 25	N/D	edad, sexo, Nivel socio-económico, tabaquismo
Castaño-Molina <i>et al.</i> (82)	2001-2002	-	-	Tabaquismo	<i>GSTM1</i>	87/87	sujetos sanos (visitantes de hospital)	(58)	63.8	I: 74; D: 26	N/D	edad, sexo
COSTA RICA ^e Alpizar-Alpizar <i>et al.</i> (83)	1999-2000	-	-	-	<i>IL1B</i> -511, <i>IL1B</i> -31, <i>IL1RN</i>	58/58	Sujetos de detección con hallazgos	(62.3)	79.8	I: 48; D: 31; U: 21	N/D	edad, sexo



Alpizar-Alpizar <i>et al.</i> (84)					VNTR, TP53 codon 72		negativos					
González <i>et al.</i> (85)	N/D	-	-	-	<i>GSTM1</i>	31/51	Sujetos de detección con hallazgos negativos	18-93	70	N/D	N/D	ninguna
Con <i>et al.</i> (86)	2005-2007	-	-	-	<i>IL1B-511, IL1RN VNTR</i>	52/191	Base hospitalaria (servicio de cirugía)	23-76	41.8	N/D	N/D	edad, sexo
HONDURAS												
Morgan <i>et al.</i> (87)	2002-2004	-	-	-	<i>IL1B-511, IL1RN VNTR, TNFA-308</i>	170/162	Base poblacional	18-91	55.8	I: 47; D: 47; M: 6	NC: 98; CA: 2	ninguna
MÉXICO *												
López-Carrillo <i>et al.</i> (88)	1989-1990	-	frutas, vegetales totales,	tabaquismo, alcohol	-	220/752	Base poblacional	20-98	43	I: 45; D: 43; U: 12	N/D	edad, sexo, antecedente de úlcera péptica, NSE, tabaquismo alcohol, sal de mesa, frutas, vegetales, frijoles, calorías
López-Carrillo <i>et al.</i> (89)			vegetales verdes, chile,									totales, chile, carne procesada,
Ward <i>et al.</i> (90)			carne total, carne procesada, pescado, sal de mesa									carne procesada
López-Carrillo <i>et al.</i> (91)	1994-1996	-	capsaicina	-	-	234/468	Base hospitalaria (diversos servicios)	28-86	56.8	I: 34; D: 56; M: 10	N/D	edad, sexo, ciudad de residencia, calorías totales, educación, tabaquismo, alcohol, frutas, vegetales, carne procesada, estado de <i>H. pylori</i> ,



Lacasaña-Navarro <i>et al.</i> (92)	1994-1996	-	frutas, vegetales totales	Alcohol	-	201/427	Base hospitalaria (diversos servicios)	28-85	56.6	I: 34; D: 55; M: 11	N/D	edad, sexo, ciudad de residencia, total de calorías, educación, capsaicina, alcohol, estado de <i>cagA</i> de <i>H. pylori</i> , MTHFR, flatos
Sicinski <i>et al.</i> (93)	1994-1996	-	-	-	<i>IL1B-31</i> , <i>IL1RN</i> VNTR	183/377	Base hospitalaria (diversos servicios)	(58.5)	56.4	I: 36; D: 53; M: 11	N/D	edad, sexo, ciudad de residencia, educación, estado de <i>cagA</i> de <i>H. pylori</i>
Garza-González <i>et al.</i> (94)	N/D	-	-	-	<i>IL1B-31</i> , <i>IL1RN</i> VNTR, <i>TNFA-308</i>	63/215	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	18-92	50	I: 46; D: 54	NC: 100	ninguna
Pérez-Pérez <i>et al.</i> (95)	N/D	-	-	-	<i>TP53</i> codón 72	65/182	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	18-89	51.6	I: 46; D: 54	NC: 100	ninguna
Galván-Portillo <i>et al.</i> (96)	2004	-	Vegetales totales, vegetales, chile, sal	Alcohol	-	248/478	Base poblacional	(58)	54	I: 36; D: 61; U: 3	N/D	edad, sexo, educación, calorías totales
PERU												
Gehmert <i>et al.</i> (97)	2005-2006	-	-	-	<i>IL1B-511</i> , <i>IL1RN</i> VNTR	133/133	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	(64)	45.9	I: 69; D: 31	NC: 100	edad, sexo, material de hogar, tratamiento de agua, disposición de excretas



URUGUAY ^e

De Stefani <i>et al.</i> (98)	1985-1988	-	frutas, vegetales totales, carne total, carne salda	tabaquismo ^f alcohol ^f	-	210/630	Base hospitalaria (diversos servicios)	30-89	66	N/D	NC: 24; CA: 13; U: 63	edad, sexo, estado urbano/rural, tabaquismo, variables dietéticas, vino
De Stefani <i>et al.</i> (99)	1992-1996	-	-	tabaquismo ^f alcohol ^f	-	311/933	Base hospitalaria (diversos servicios)	25-84	100	I: 21; D: 9; U: 70	NC: 85; CA: 8; W: 7	edad, cd. de residencia, urbano/rural, duración de tabaquismo, alcohol, vegetales
De Stefani <i>et al.</i> (100)	1993-1996	-	frutas, vegetales totales, carne roja	-	-	340/698	Base hospitalaria (diversos servicios)	25-84	65.8	I: 68; D: 11; U: 21	NC: 88; CA: 6; W: 6	edad, sexo, ciudad de residencia, urbano/rural, duración de tabaquismo, alcohol, hierba mate
De Stefani <i>et al.</i> (101)	1997-2000	-	vegetales verdes	-	-	160/320	Base hospitalaria (diversos servicios)	30-89	70.6	N/D	NC: 86; CA: 14	edad, sexo, ciudad de residencia, estado urbano/rural, educación, IMC, frutas, calorías total
De Stefani <i>et al.</i> (102)	1996-2000	educación	pescado	tabaquismo, alcohol	-	240/960	Base hospitalaria (diversos servicios)	30-89	70	N/D	NC: 89; CA: 11	edad, sexo, cd. de residencia, urbano/rural, educación, IMC, calorías
Aune <i>et al.</i> (103)	1996-2004	-	frutas, vegetales totales,	-	-	275/2,032	Base hospitalaria (diversos servicios)	22-89	65	N/D	N/D	edad, sexo, cd. de residencia, educación,

												ingreso, entrevistador, IMC, alcohol, tabaquismo cereales, grasas, pescado, carne, mate, , calorías
De Stefani <i>et al.</i> (104)	1988-2005	-	Carne salada	-	-	399/3,798	Base hospitalaria (diversos servicios)	30-89	55	N/D	N/D	edad, sexo, ciudad de residencia, estado urbano/rural, educación, tabaquismo, alcohol, frutas, vegetales, calorías totales
Aune <i>et al.</i> (105)	1996-2004	-	Carne total, carne roja	-	-	275/2,032	Base hospitalaria (diversos servicios)	23-89	65	N/D	N/D	edad, sexo, ciudad de residencia educación ingreso, entrevistador, IMC, variables relacionadas con tabaquismo, frutas, vegetales, cereales, lácteos, grasas, pescado, mate, calorías



VENEZUELA													
Cañas <i>et al.</i> (106)	1991-1997	educación	frutas, vegetales totales, chile, carne total, pescado, sal de mesa	tabaquismo, alcohol	-	292/485	Vecinos	N/D	69.8	N/D	N/D	edad, sexo, tabaquismo, alcohol, calorías totales, NSE	
Cañas <i>et al.</i> (107)	2005-2007	-	-	-	ILIB-511, ILIRN VNTR	84/84	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	18-95	49.8	I: 87; D: 13	N/D	ninguna	
Cañas <i>et al.</i> (108)	2005-2008	-	-	-	TP53 codón 72	65/87	base hospitalaria (servicio de gastroenterología)	18-95	57.2	I: 74; D: 17; U: 9.	N/D	ninguna	

Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; CA, cardia; D, difuso; I, intestinal; M, mixto; NC, no-cardia; NSE, nivel socioeconómico; U, Inespecífico; VNTR, número variable de repeticiones en tanda; W, todo el estómago; N/D, no disponible.

^a Estimaciones basadas en casos y controles combinados.

^b Poblaciones traslapadas identificadas [Gatti *et al.* (66) y Khayat *et al.* (67); Martínez *et al.* (68) y Martínez *et al.* (79); Cardona-Rivas *et al.* (81) y Castaño-Molina *et al.* (82); Alpizar-Alpizar *et al.* (83), Alpizar-Alpizar *et al.* (84) y González *et al.* (85); López-Carrillo *et al.* (88), López-Carrillo *et al.* (89) y Ward *et al.* (90); López-Carrillo *et al.* (91), Lacasaña-Navarro *et al.* (92) y Sicinski *et al.* (93); Garza-González *et al.* (94) y Pérez-Pérez *et al.* (95); De Stefani *et al.* (99) y De Stefani *et al.* (100); De Stefani *et al.* (101), De Stefani *et al.* (102), Aune *et al.* (103), De Stefani *et al.* (104), Aune *et al.* (105); Cañas *et al.* (107) y Cañas *et al.* (108)].

^c Población de estudio es Brasileños descendientes de Japoneses..

^d Información tomada de Hanaoka *et al.*, 2001 (60).

^e Población de estudio es Brasileños no descendientes de japoneses.

^f Población de estudio solo hombres.

Cuadro 2. Resumen de factores de riesgo asociados con cáncer gástrico

Factor de riesgo	Categorías de exposición		Número de estudios por tipo de control			RM resumida para cáncer gástrico (IC 95%)	P _Q para heterogeneidad	I ² para heterogeneidad,%	P _{Egger's} para sesgo de publicación
	mayor ^a (min a max)	referencia ^b (min a max)	base hospitalaria ^c	voluntarios sanos	base poblacional				
Educación	Alguna a secundaria/superior	ninguna a 0-2 años	5	1	0	0.48 (0.30 - 0.76)	0.02	62.2	0.47
Tabaquismo	Fumadores	No fumadores	10	3	1	1.47 (1.19 - 1.81)	<0.001	69.9	0.38
	Fumadores actuales	No fumadores	5	1	0	1.60 (1.13 - 2.27)	0.01	69.2	0.49
	ex-fumadores	No fumadores	5	1	0	1.23 (0.95 - 1.60)	0.25	24.1	0.46
Consumo de alcohol	Bebedores	no bebedores	11	3	2	1.61 (1.26 - 2.05)	<0.001	69.7	0.84
Consumo de frutas totales	Consumo frecuente a diario	Consumo infrecuente a <2 veces/día	9	1	1	0.68 (0.49 - 0.94)	<0.001	75.7	0.67
Consumo de vegetales totales	Consumo frecuente a diario	Consumo infrecuente a <3.05 porciones/día	9	1	2	0.58 (0.43 - 0.77)	<0.001	74.2	0.57
Consumo de vegetales verdes	>4 veces/semana a diario	< 1 vez/semana a <5 veces/semana	3	1	1	0.87 (0.65 - 1.16)	0.57	0	0.10
Consumo de chile	Seguido a >9 chiles/día	Nunca a < 3 chiles/día	3	1	2	2.30 (0.94 - 5.64)	<0.001	90.1	0.28
Consumo de carne total	>5 veces/semana a >8 veces/semana	<3 veces/semana a <4 veces/semana	3	1	1	1.14 (0.47 - 2.73)	<0.001	89.6	0.85
Consumo de carne procesada o salada	Consumo frecuente a >5 veces/semana	No consume a infrecuente	5	0	1	1.64 (1.08 - 2.48)	0.02	64.5	0.30
Consumo de carne roja	Consumo frecuente a diario	infrecuente a menos de 2 veces/semana	5	0	0	1.73 (1.20 - 2.51)	0.02	64.5	0.24
Consumo de pescado	3-4 veces/semana a diario	Consumo infrecuente a <1 vez/semana	4	1	1	0.86 (0.45 - 1.67)	<0.001	80.7	0.72

Continuación cuadro 2

Uso de sal de mesa	Frecuente a siempre	infrecuente	4	1	2	2.24 (1.53 - 3.29)	0.03	57.2	0.22
<i>IL1B</i> -511(rs16944) ó <i>IL1B</i> -31(rs1143627)	Portador de T ó C, respectivamente	C/C ó T/T, respectivamente	7	3	1	1.07 (0.78 - 1.47)	0.04	47.2	0.26
<i>IL1RN</i> *2 VNTR	Portador de *2 (homocigoto o heterocigoto)	No portador de *2	7	3	1	1.51 (1.15 - 1.99)	0.04	48.6	0.41
<i>TNFA</i> -308 (rs1800629)	Portador de A	G/G	3	2	1	0.96 (0.70 - 1.31)	0.63	0	0.15
<i>TP53</i> codón 72 (rs1042522)	Portador de Pro	Arg/Arg	3	3 ^d	0	0.87 (0.66 - 1.15)	0.52	0	0.99
Delección de <i>GSTM1</i>	Genotipo nulo/nulo	presente/nulo ó presente/presente	3	2	0	1.36 (0.83 - 2.23)	0.07	53.2	0.41

Abreviaturas: RM, razón de momios; IC, intervalo de confianza; VNTR, número de repeticiones variables por tanda.

^a Rango de categorías más alta de exposición.

^b Rango de categoría menor de exposición.

^c Incluye servicios de gastroenterología y otros.

^d Incluye un estudio (67) para el cual la frecuencia de genotipos entre los controles fue estimada de las frecuencias alélicas bajo el supuesto de desequilibrio de Hardy-Weinberg.

Figura 2. Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con la educación

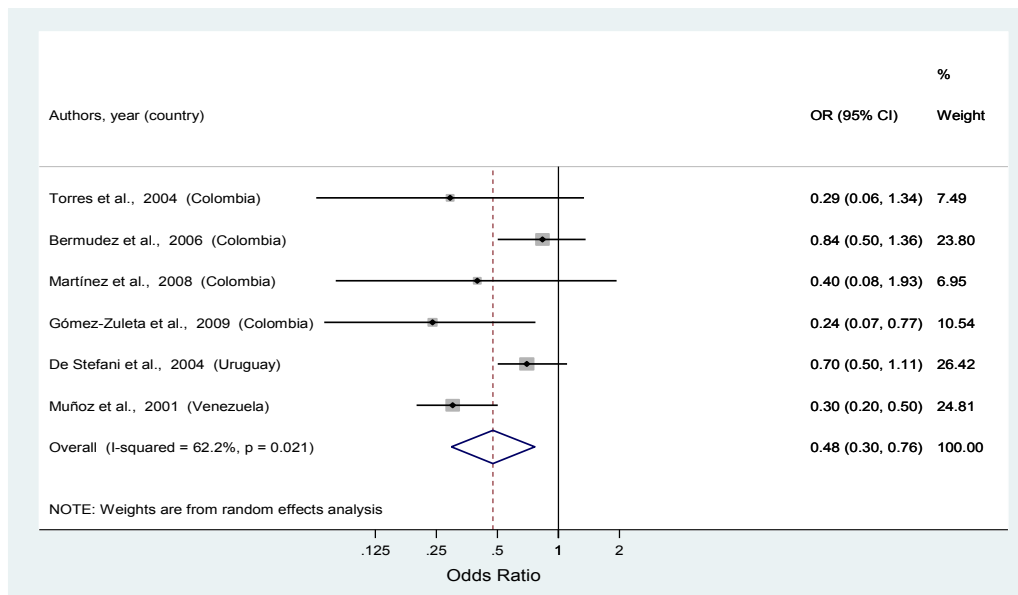


Figura 2. Estimaciones de efectos aleatorios e intervalos de confianza al 95% de razones de momios de cáncer gástrico asociado con la educación (nivel más alto vs. nivel más bajo). Las razones de momios estudio-específicas se muestran en los cuadrados, con del símbolo del tamaño inversamente proporcional a la varianza estudio-específica. RMs resumidas son señaladas como diamantes, con un punto medio que corresponde a la estimación puntual y la amplitud representando el IC al 95%.

Figura 3A. Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el tabaquismo

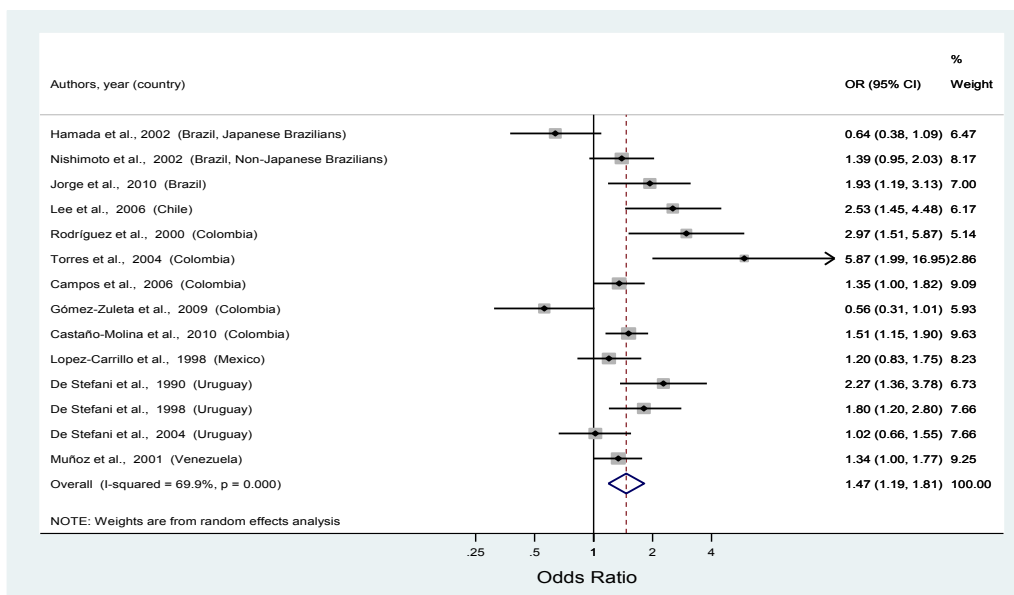


Figura 3B. Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el consumo de alcohol

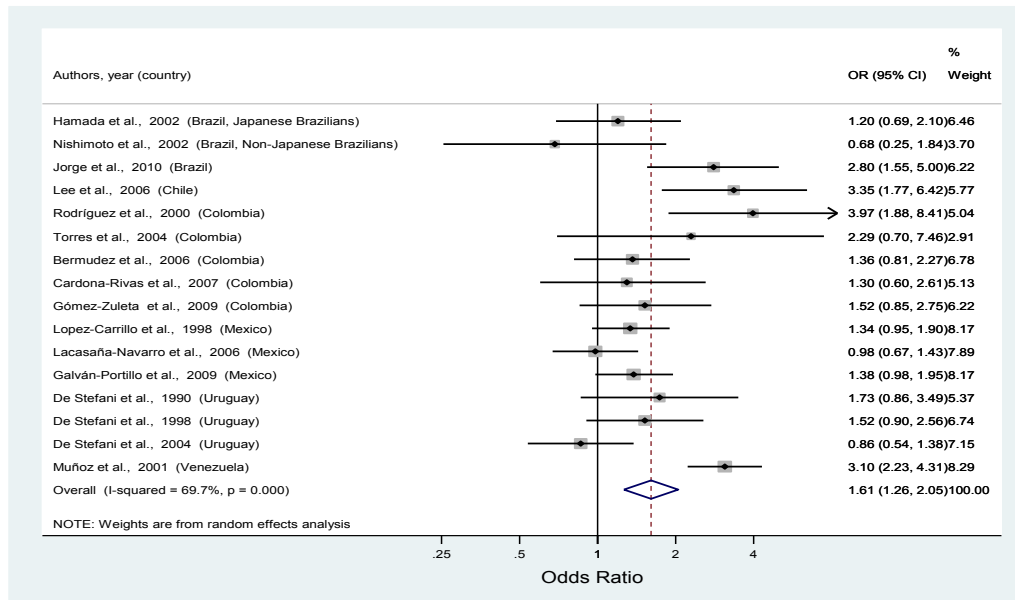


Figura 3. A y B, Estimaciones de efectos aleatorios e ICs 95% de razones de momios de cáncer gástrico asociado con (A) el tabaquismo (fumadores vs. no-fumadores) y con (B) el consumo de alcohol (bebedores vs. no-bebedores). RMs estudio-específicas se muestran en los cuadrados, con del símbolo del tamaño inversamente proporcional a la varianza estudio-específica. RMs resumidas son señaladas como diamantes, con un punto medio que corresponde a la estimación puntual y la amplitud representando el IC al 95%

Figura 4A. Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el consumo de fruta total

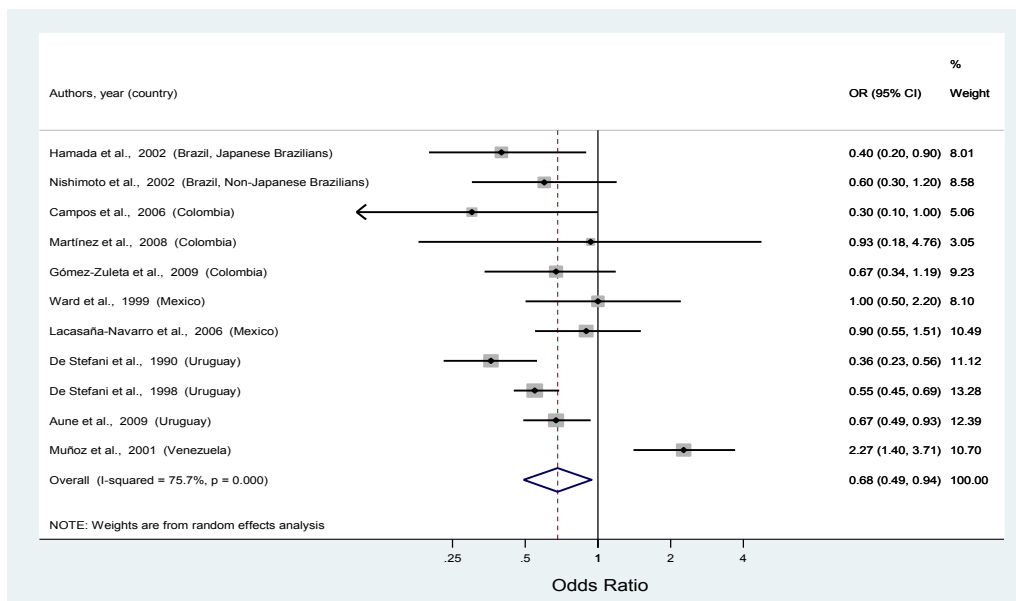


Figura 4 B Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el consumo de vegetales totales

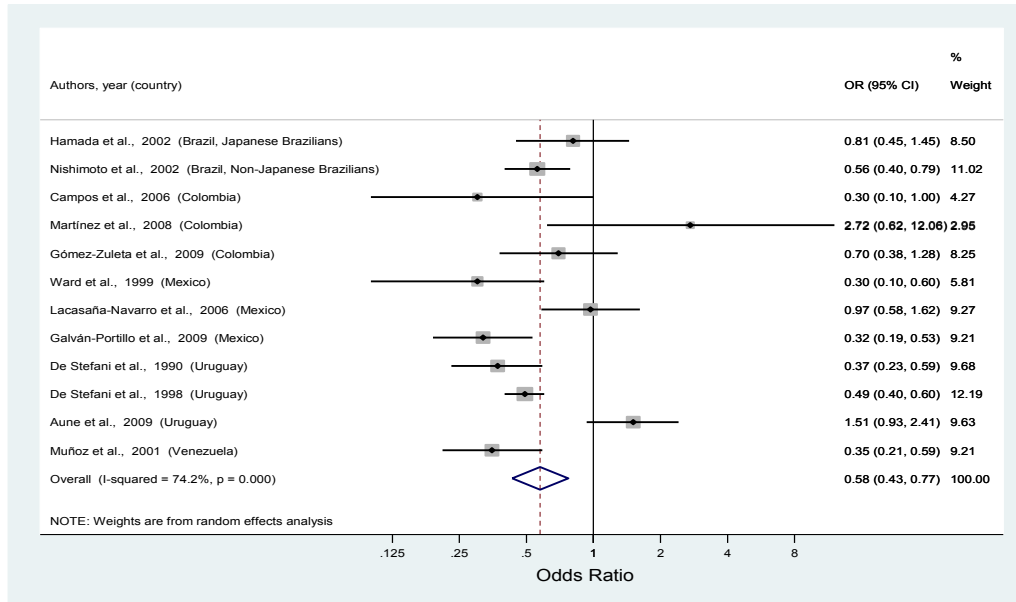


Figura 4 C Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el consumo de carne procesada

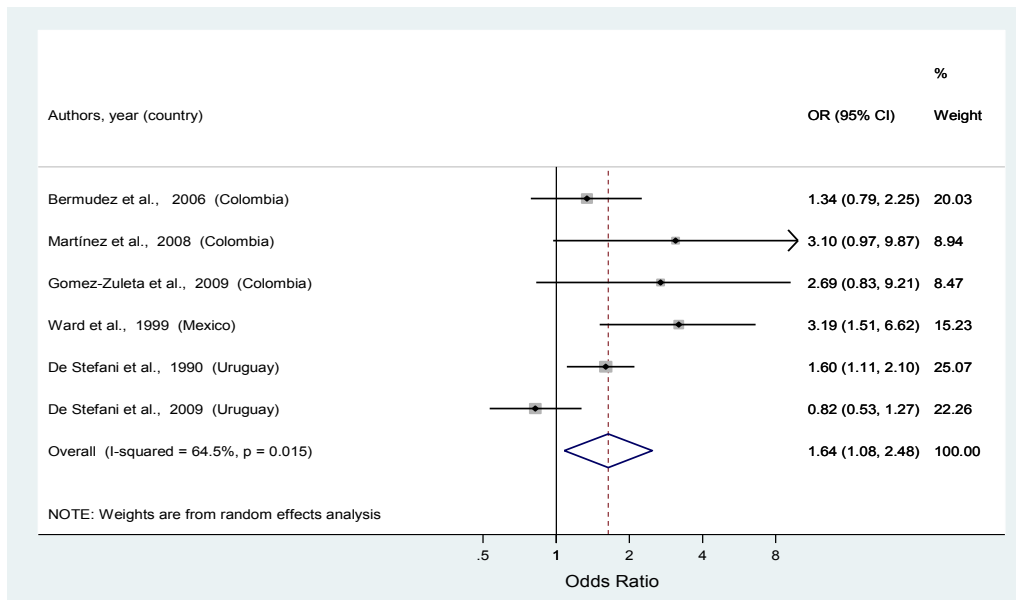


Figura 4 D Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el consumo de carne roja

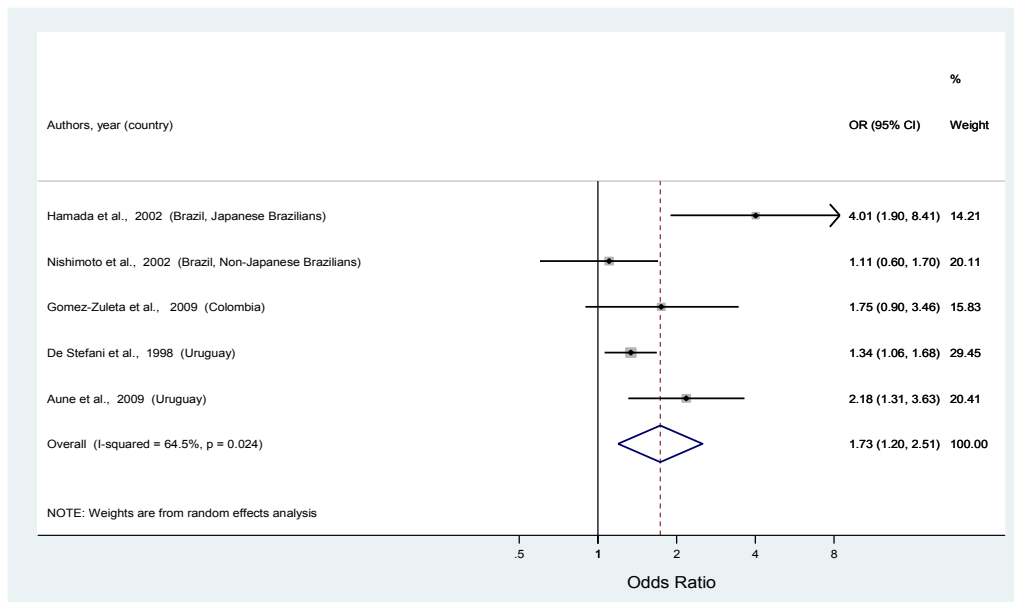


Figura 4E Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el consumo de sal de mesa

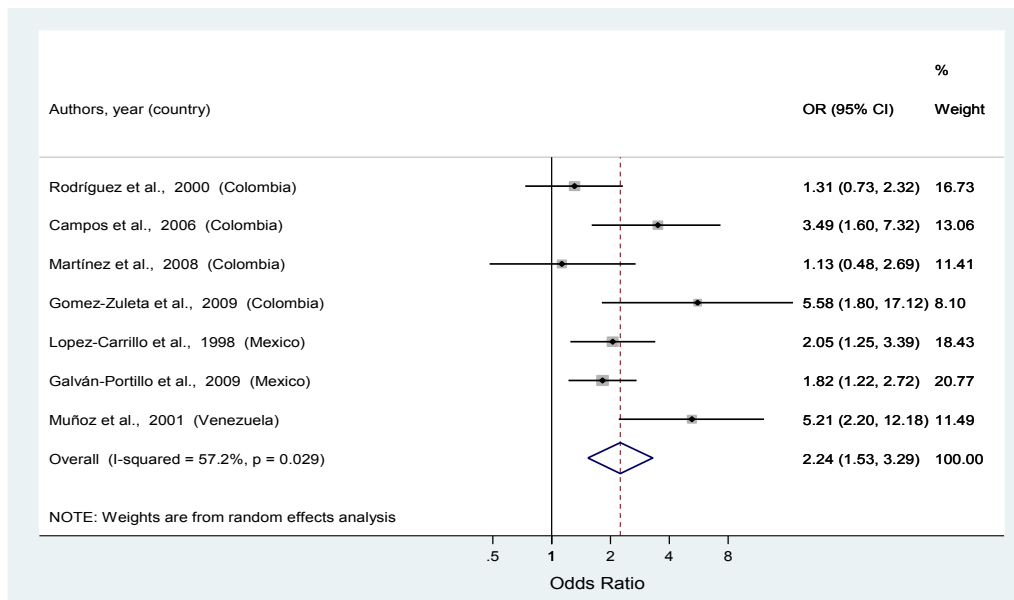


Figura 4. A a E, Estimaciones de efectos aleatorios e ICs 95% de razones de momios de cáncer gástrico asociado con (A) consumo de fruta total (categoría superior vs. inferior), (B) consumo de vegetales totales (categoría superior vs. inferior), (C) consumo de carne procesada o salada (categoría superior vs. inferior), (D) consumo de carne roja (categoría superior vs. inferior), y (E) uso de sal de mesa (sí vs. no). RMs estudio específicas se muestran en cuadrados, con del símbolo del tamaño inversamente proporcional a la varianza estudio-específica. RMs resumidas son señaladas como diamantes, con un punto medio que corresponde a la estimación puntual y la amplitud representando el IC al 95%.

Figura 5. Estimaciones de riesgo para cáncer gástrico asociado con el polimorfismo de IL1RN

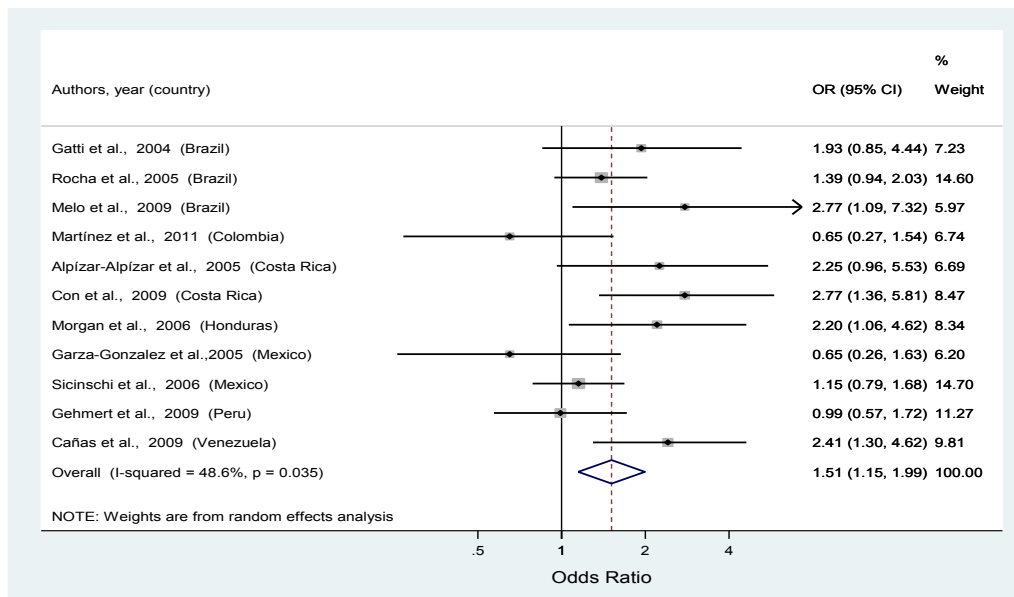


Figura 5. Estimaciones de efectos aleatorios e ICs 95% de razones de momios de cáncer gástrico asociado con el polimorfismo IL1RN VNTR (portadores de *2 vs. no portadores de *2 non-). RMs estudio específicas se muestran en cuadrados, con del símbolo del tamaño inversamente proporcional a la varianza estudio-específica. RMs resumidas son señaladas como diamantes, con un punto medio que corresponde a la estimación puntual y la amplitud representando el IC al 95%.

XIII. Referencias bibliográficas

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127:2893-917.
2. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon, France: IARC Press 1994;61:218-20.
3. Taylor DN, Blaser MJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiol Rev* 1991;13:42-59.
4. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006;95:218-24.
5. sicinschi LA, López-Carrillo L, Camargo MC, Correa P, Sierra RA, Henry RR, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer* 2006;118:649-
6. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006;118:3030-44.
7. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global Patterns of Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8); 1893–907.
8. Global Health Council. The burden of cancer in developing countries. *Cancer Advocacy and Learning Institute* 2010 .
9. International Agency for Research on Cancer. Stomach Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008, Fact sheet Globocan 2008. Available at: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/stomach.asp>
10. Piazuelo MB, Epplein M, Correa P. Gastric Cancer: An Infectious Disease. *Infect Dis*

Clin N Am 2010; 24: 853–869.

11. Volk J, Parssonet J. Epidemiology of Gastric Cancer and Helicobacter pylori. In: Wang TC, et al. The Biology of Gastric Cancers. Springer Science Business Media, LLC 2009
12. Camargo MC, Mera R, Correa P, et al. Interleukin-1b and Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene Polymorphisms and Gastric Cancer: A Meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006; 15: 1674-1687.
13. Pandey R, Misra V, Dwivedi MM, Kumar A, Tiwari BK. Helicobacter Pylori and Gastric Cancer. Asian Pacific J Cancer Prev 2010; 11, 583-588.
14. Correa P. Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Resarch 1992; 52: 6735-6740.
15. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and Anatomic Location. Gastroenterology 2009;137:824–833.
16. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. World J Gastroenterol 2006; 12(3): 354-362.
17. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. Gastric Cancer 2007; 10(2):75-83.
18. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, Praud D, Ferlay J, Negri E, et. al. Recent patterns in gastric cancer: A global overview. Int. J. Cancer 2009; 125: 666–673.
19. Forman D, Graham DY. Review article: impact of Helicobacter pylori on society- role for a strategy of 'search and eradicate'. Aliment Pharmacol Ther. 2004 Feb;19 Suppl 1:17-21
20. Roder DM. The epidemiology of gastric cancer. Gastric Cancer 2002; 5(Suppl 1): 5–11.
21. de Martel C, Parssonet J. Helicobacter pylori Infection and Gender: A Meta-



- Analysis of Population-Based Prevalence Surveys. *Dig Dis Sci* 2006; 51:2292–2301.
22. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR 2007.
 23. Volk J, Parssonet J. Epidemiology of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori*. In: Wang TC, et al. *The Biology of Gastric Cancers*. Springer Science Business Media, LLC 2009
 24. Correa P. *Helicobacter Pylori*, Infection and Gastric Cancer. *Global Cancer Control* 2003; 12: 238s–241s.
 25. Bossetti C, La vecchia C. Cancer mortality in Latin America: implications for prevention. *Pan Am J Public Health* 2005;18(1):1-4.
 26. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review of Human Carcinogens: Biological Agents. (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>). 2011; 100B. available at:
 27. Xiang Z, Censini S, Bayeli PF, Telford JL, Figura N, Rappuoli R, et al. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two major types and that CagA is not necessary for expression of the vacuolating cytotoxin. *Infect Immun* 1995;63:94-8.
 28. Venkateshwari A, Krishnaveni D, Venugopal S, Shashikumar P, Vidyasagar A, Jyothy A. *Helicobacter pylori* infection in relation to gastric cancer progression. *Indian journal of cancer* 2011; 48 (1) : 94-98
 29. Pacifico L, Anania C, Osborn JF, Ferraro F, Chiesa C. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. *World J Gastroenterol* 2010; 16(41): 5181-5194.
 30. Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis Shows That Prevalence of Epstein–Barr Virus-Positive Gastric Cancer Differs Based on Sex and

- Anatomic Location. *Gastroenterology* 2009;137:824–833.
31. Akiba S, Koriyama C, Herrera-Goepfert R, et al. Epstein-Barr virus associated gastric carcinoma: epidemiological and clinicopathological features. *Cancer Sci* 2008; 99:195–201.
 32. Camargo MC, Murphy G, Koriyama C, Pfeiffer RM, Kim WH, Herrera-Goepfert R, et al. Determinants of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 2011. doi: 10.1038/bjc.2011.215.
 33. Li S, Du H, Wang Z, Zhou L, Zhao X, Zeng Y. Meta-analysis of the relationship between Epstein-Barr virus infection and clinicopathological features of patients with gastric carcinoma. *Sci China Life Sci.* 2010; 53(4):524-30.
 34. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008;19:689e701.
 35. Peleteiro B, Bastos J, Barros H, Lunet N. Systematic review of the prevalence of gastric intestinal metaplasia and its area-level association with smoking. *Gac Sanit.* 2008; 22:236-47.
 36. González CA, López L. Helicobacter pylori, nutrition and smoking interactions: Their impact in gastric carcinogenesis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2010; 45 (1) : 6-14.
 37. Cardenas VM, Graham DY. Smoking and Helicobacter pylori Infection in a Sample of U.S. Adults. *Epidemiology* 2005; 16 (4): 586-90.
 38. Suzuki T, Matsuo K, Ito H, Sawaki A, Hirose K, Wakai K. Smoking Increases the Treatment Failure for Helicobacter pylori Eradication. *The American Journal of Medicine* (2006) 119, 217-224.
 39. 32. Camargo MC, Piazuolo MB, Mera RM, Fontham ET, Delgado AG, et al. Effect of smoking on failure of H. pylori therapy and gastric histology in a high gastric cancer risk area of Colombia. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2007;37:238-245.

40. Li Y, Yang H, Cao J. Association between Alcohol Consumption and Cancers in the Chinese Population—A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE 2011; 6(4): e18776.
41. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Corrao G, La Vecchia C, Boffetta P. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Ann Oncol. 2011
42. Persson C, Canedo P, Machado JC, El-Omar EM, Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. Am J Epidemiol 2011;173:259-70.
43. Lee K, Cáceres D, Varela N, Csendes D A, Ríos R H, Quiñones S L. Allelic variants of cytochrome P4501A1 (CYP1A1), glutathione S transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and their association with smoking and alcohol consumption as gastric cancer susceptibility biomarkers. Rev Med Chil. 2006 Sep;134(9):1107-15. Epub 2006 Dec 12.
44. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, Groot de Restrepo H. [Genetic susceptibility and risk of gastric cancer in a human population of Cauca, Colombia].
45. Jorge YC, Duarte MC, Silva AE. Gastric cancer is associated with NOS2-954G/C polymorphism and environmental factors in a Brazilian population. BMC Gastroenterol. 2010 Jun 17;10:64.2008;8:3–28.
46. UNESCO, The State of Education in Latin America and the Caribbean, 2007: Guaranteeing Quality Education for All. (UNESCO; Santiago) Available at <http://unesdoc.unesco.org/images/0015/001528/152895e.pdf>
47. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 30/11/2011.
48. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al.

- Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402. Erratum in: *Nature* 2001;412:99.
49. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7:177-88
 50. Bradburn MJ, Updated and New Commands for Meta-Analysis in STATA. 2004. Cancer Research UK Medical Statistics Group. Oxford: Centre for Statistics in Medicine. http://www.medepi.net/meta/software/Bradburn_metan_updates.pdf [accessed 20 May 2011].
 51. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21:1539-58.
 52. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
 53. Galbraith RF. Graphical Display of Estimates Having Differing Standard Errors. *Technometrics* 1988;30:271-81.
 54. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics* 1994;50:1088-101.
 55. Egger M, Davey SG, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629-34.
 56. Sterne JAC, editor. *Meta-Analysis in Stata: An Updated Collection from the Stata Journal* 2009. Stata Press.
 57. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México 1986
 58. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, et al. Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 2000;37:140-4.
 59. De Stefani E, Ronco A, Brennan P, Boffetta P. Meat Consumption and Risk of Stomach Cancer in Uruguay: A Case-Control Study. *Nutr Cancer* 2001;40:103-7.

60. Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K, Ihara M, Li XJ, Hamada GS, et al. hOGG1 exon7 polymorphism and gastric cancer in case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Lett* 2001;170:53-61.
61. Garza-González E, Hold G, Pérez-Pérez GI, Bosques-Padilla FJ, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, et al. Papel de los polimorfismos de algunas citoquinas en el cáncer gástrico en México. Resultados preliminares. *Rev Gastroenterol Mex* 2003;68:107-12. [Article in Spanish]
62. Castaño-Molina E, Parra-Sánchez H. Dejar de fumar: factor protector de cáncer gástrico. *Hacia la Promoción de la Salud* 2007; 12:125-132. [Article in Spanish]
63. Martínez T, Hernández-Suárez G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Albis R, et al. [Association of interleukin-1 genetic polymorphism and CagA positive *Helicobacter pylori* with gastric cancer in Colombia]. *Rev Med Chil* 2011;139:1313-21. [Article in Spanish]
64. Hamada GS, Kowalski LP, Nishimoto IN, Rodrigues JJ, Iriya K, Sasazuki S, et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (II): a case-control study among Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:284-90.
65. Nishimoto IN, Hamada GS, Kowalski LP, Rodrigues JG, Iriya K, Sasazuki S, et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:277-83.
66. Gatti LL, Burbano RR, de Assumpção PP, Smith M de A, Payão SL. Interleukin-1beta polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med* 2004;4:93-8.
67. Khayat AS, Lobo Gatti L, Moura Lima E, de Assumpção PP, Nascimento Motta FJ, Harada ML, et al. Polymorphisms of the TP53 codon 72 and WRN codon 1367 in individuals from Northern Brazil with gastric adenocarcinoma. *Clin Exp Med* 2005;5:161-8.
68. Colombo J, Rossit AR, Caetano A, Borim AA, Wornrath D, Silva AE. GSTT1, GSTM1

- and CYP2E1 genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population. *World J Gastroenterol* 2004;10:1240-5.
69. Rocha GA, Guerra JB, Rocha AM, Saraiva IE, da Silva DA, de Oliveira CA, et al. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. *Int J Cancer* 2005;115:678-83.
70. Melo Barbosa HP, Martins LC, Dos Santos SE, Demachki S, Assumpção MB, Aragão CD, et al. Interleukin-1 and TNF-alpha polymorphisms and *Helicobacter pylori* in a Brazilian Amazon population. *World J Gastroenterol* 2009;15:1465-71.
71. Gomes de Souza L, Miranda de Lima J, Dale Cotrim Guerreiro da Silva I, Manoukian Forones N. P53 Arg72Pro polymorphism in gastric cancer patients. *J Gastrointest Cancer* 2009;40:41-5.
72. Jorge YC, Duarte MC, Silva AE. Gastric cancer is associated with NOS2 -954G/C polymorphism and environmental factors in a Brazilian population. *BMC Gastroenterol* 2010;10:64.
73. Lee K, Cáceres A, Varela N, Csendes A, Ríos H, Quiñones L. Cytochrome P4501A1 (CYP1A1), glutathione S transferase M1 (GSTM1) polymorphisms and their association with Tobacco use and alcohol consumption as gastric cancer susceptibility biomarkers. *Rev Méd Chile* 2006;134:1107-15. [Article in Spanish]
74. Rodríguez A, Alvarado J, Sandler RS, Hani AC, Sanmiguel CP, Gómez G. Asociación entre Infección por *Helicobacter Pylori* y Cáncer Gástrico en Colombia. *Acta Med. Colomb* 2000;25:112-6. [Article in Spanish]
75. Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, Groot de Restrepo H. Susceptibilidad genética y riesgo de cancer gástrico en una población del Cauca. *Biomédica* 2004;24:153-62. [Article in Spanish]
76. Campos FI, Carrasquilla G, Koriyama C, Serra M, Carrascal E, Itoh T. Risk factors of gastric cancer specific for tumor location and histology in Cali, Colombia. *World J Gastroenterol* 2006;12:5772-9.

77. Bermúdez C, Insuasty Jesús, Gamarra G. Blood group A and gastric cancer risk in the Hospital Universitario de Santander (Bucaramanga, Colombia). *Acta Med Colomb* 2006;31:400-10. [Article in Spanish]
78. Martínez T, Hernández GA, Rojas CA. Diet and Its Association with Preneoplastic Lesions and Gastric Cancer in a High-Risk Area for Gastric Cancer in Colombia I, 2000-2006. *Rev Colomb Cancerol* 2008;12:74-88. [Article in Spanish]
79. Martínez T, Hernández G, Bravo MM, Trujillo E, Quiroga A, Robayo JC, et al. Genetic Polymorphisms of IL-1B-511, IL-1RN, IL-10 Interleukins, Tumor Necrosis α -308 and Positive *Helicobacter pylori* CagA Infection in Gastric Cancer and Duodenal Ulcer in Different Populations in Colombia. *Rev Colomb Cancerol* 2011;15:31-43. [Article in Spanish]
80. Gómez-Zuleta M, Otero-Regino W, Ruíz-Lobo X. Factores de riesgo para cáncer gástrico en pacientes colombianos. *Rev. Colomb. Gastroenterol* 2009;24:134-43. [Article in Spanish]
81. Cardona-Rivas D, Castaño-Molina E, Marín-Marmolejo JC. Gastric cancer, tobacco usage, alcohol consumption, socioeconomic stratification and polymorphism in codon 72 of gene p53 in a population of Manizales. *Biosalud* 2007;6:33-44. [Article in Spanish]
82. Castaño-Molina E, Santacoloma M, Arango L, Camargo M. Gastric cancer and detoxifying genes in a colombian population. *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25:252-60.
83. Alpízar-Alpízar W, Pérez-Pérez GI, Une C, Cuenca P, Sierra R. Association of interleukin-1B and interleukin-1RN polymorphisms with gastric cancer in a high-risk population of Costa Rica. *Clin Exp Med* 2005;5:169-76.
84. Alpízar-Alpízar W, Sierra R, Cuenca P, Une C, Mena F, Pérez Pérez GI. Asociación del polimorfismo del codon 72 del gen p53 con el riesgo de cáncer gástrico en una población de alto riesgo de Costa Rica. *Rev Biol Trop* 2005;53:317-24. [Article in

Spanish]

85. González A, Ramírez V, Cuenca P, Sierra R. Polymorphisms in detoxification genes CYP1A1, CYP2E1, GSTT1 and GSTM1 in gastric cancer susceptibility. *Rev Biol Trop* 2004;52:591-600. [Article in Spanish].
86. Con SA, Takeuchi H, Con-Chin GR, Con-Chin VG, Yasuda N, Con-Wong R. Role of bacterial and genetic factors in gastric cancer in Costa Rica. *World J Gastroenterol* 2009;15:211-8.
87. Morgan DR, Dominguez RL, Keku TO, Heidt PE, Martin CF, Galanko JA, et al. Gastric cancer and the high combination prevalence of host cytokine genotypes and *Helicobacter pylori* in Honduras. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1103-11.
88. López-Carrillo L, Hernández Avila M, Dubrow R. Chili pepper consumption and gastric cancer in Mexico: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1994;139:263-71.
89. López-Carrillo L, López-Cervantes M, Ramírez-Espitia A, Rueda C, Fernández-Ortega C, Orozco-Rivadeneira S. Alcohol consumption and gastric cancer in Mexico. *Cad. Saúde Pública* 1998;14(Sup. 3):25-32.
90. Ward MH, López-Carrillo L. Dietary factors and the risk of gastric cancer in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1999;149:925-32.
91. Lopez-Carrillo L, Lopez-Cervantes M, Robles-Diaz G, Ramirez-Espitia, Moharbetancourt E, Meneses-Garcia A. Capsaicin consumption, *Helicobacter pylori* positivity and gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2003;106:277-82.
92. Lacasaña-Navarro M, Galvan-Portillo M, Chen J, Lopez-Cervantes M, Lopez-Carrillo L. Methylenetetrahydrofolatereductase 677C>T polymorphism and gastric cancer susceptibility in Mexico. *Eur Journal Cancer* 2006;42:528-33.
93. Sicinschi LA, López-Carrillo L, Camargo MC, Correa P, Sierra RA, Henry RR, et al. Gastric cancer risk in a Mexican population: role of *Helicobacter pylori* CagA positive infection and polymorphisms in interleukin-1 and -10 genes. *Int J Cancer* 2006;118:649-57.

94. Garza-González E, Bosques-Padilla FJ, El-Omar E, Hold G, Tijerina-Menchaca R, Maldonado-Garza HJ, et al. Role of the polymorphic IL-1B, IL-1RN and TNF-A genes in distal gastric cancer in Mexico. *Int J Cancer* 2005;114:237-41.
95. Pérez-Pérez GI, Bosques-Padilla FJ, Crosatti ML, Tijerina-Menchaca R, Garza-González E. Role of p53 codon 72 polymorphism in the risk of development of distal gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:56-60.
96. Galván-Portillo MV, Cantoral A, Oñate-Ocaña LF, Chen J, Herrera-Goepfert R, Torres-Sanchez L, et al. Gastric cancer in relation to the intake of nutrients involved in one-carbon metabolism among MTHFR 677 TT carriers. *Eur J Nutr* 2009;48:269-76.
97. Gehmert S. Interleukin-1 Beta Single-Nucleotide Polymorphism's C Allele is Associated with Elevated Risk of Gastric Cancer in Helicobacter pylori-infected Peruvians. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:804-10.
98. De Stefani E, Correa P, Fierro L, Carzoglio J, Deneo-Pellegrini H, Zavala D. Alcohol drinking and tobacco smoking in gastric cancer. A case-control study. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990;38:297-307.
99. De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco use and alcohol drinking as risk factor for stomach cancer: a case control in Uruguay. *Cancer causes and Control* 1998;9:321-9.
100. De Stefani E, Boffetta P, Mendilaharsu M, Carzoglio J, Deneo-Pellegrini H. Dietary nitrosamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer: A case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1998;30:158-62.
101. De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Ronco A, Brennan P, Deneo-Pellegrini H. Plant foods and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J of Cancer Prev* 2001;10:357-64.
102. De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay.

- Gastric Cancer 2004;7:211-20.
103. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, et al. Fruits, vegetables and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:419-28.
 104. De Stefani E, Aune D, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Acosta G, et al. Salted meat consumption and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:853-7.
 105. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, et al. Meat consumption and cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:429-36.
 106. Muñoz N, Plummer M, Vivas J, Moreno J, de Sanjos J, López, et al. A case-control study of gastric cancer in venezuela. *Int J Cancer* 2001;93:417-23.
 107. Cañas M, Morán Y, Rivero MB, Bohórquez A, Villegas V, Rendón Y, et al. [Interleukin-1 genetic polymorphism: association with gastric cancer in the high-risk Central-Western population of Venezuela]. *Rev Med Chil* 2009;137:63-70. [Article in Spanish]
 108. Cañas M, Morán Y, Camargo ME, Rivero MB, Bohórquez A, Villegas V, et al. [TP53 codon 72 polymorphism and gastric cancer risk: a case-control study in individuals from the central-western region of Venezuela]. *Invest Clin* 2009;50:153-61. [Article in Spanish]
 109. La Torre G, Chiaradia G, Gianfagna F, De Lauretis A, Boccia S, Mannocci A, et al. Smoking status and gastric cancer risk: an updated meta-analysis of case-control studies published in the past ten years. *Tumori*. 2009;95:13-22.
 110. Müller F, Wehbe L. Smoking and smoking cessation in Latin America: a review of the current situation and available treatments. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008;3:285-93.
 111. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. A Review



- of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions. Lyon, France: IARC Press 2012;100E.
112. Monteiro, Maristela G. Alcohol and Public Health in the Americas. A case for action. Washington, D.C: PAHO, 2007. <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/A&PH.pdf> [accessed 20 May 2012].
 113. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1078-87.
 114. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr* 2012, Jan 30.
 115. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:312-27.
 116. Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer* 2005;53:1-10.
 117. Wu S, Liang J, Zhang L, Zhu X, Liu X, Miao D. Fish consumption and the risk of gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2011;11:26.
 118. Kuhnle GG. Nutritional biomarkers for objective dietary assessment. *J Sci Food Agric* 2012;92:1145-9.
 119. Pukkala E, Teppo L. Socioeconomic status and education as risk determinants of gastrointestinal cancer. *Prev Med* 1986;15:127-38.
 120. van Loon AJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Socioeconomic status and stomach cancer incidence in men: results from The Netherlands Cohort Study. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:166-71.
 121. Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, Pera G, Del Giudice G, Westert GP, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the

- European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol* 2007;36:66-76.
122. Mouw T, Koster A, Wright ME, Blank MM, Moore SC, Hollenbeck A, et al. Education and risk of cancer in a large cohort of men and women in the United States. *PLoS One* 2008;3:e3639.
 123. He B, Zhang Y, Pan Y, Xu Y, Gu L, Chen L, et al. Interleukin 1 beta (IL1B) promoter polymorphism and cancer risk: evidence from 47 published studies. *Mutagenesis* 2011;26:637-42.
 124. Loh M, Koh KX, Yeo BH, Song CM, Chia KS, Zhu F, et al. Meta-analysis of genetic polymorphisms and gastric cancer risk: variability in associations according to race. *Eur J Cancer* 2009;45:2562-8.
 125. Zacho J, Yazdanyar S, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls. *Int J Cancer* 2011;128:644-52.
 126. Shi D, Wang S, Gu D, Wu D, Wang M, Chu H, et al. The PSCA polymorphisms derived from genome-wide association study are associated with risk of gastric cancer: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 Apr 6.
 127. Abnet CC, Freedman ND, Hu N, Wang Z, Yu K, Shu XO, et al. A shared susceptibility locus in PLCE1 at 10q23 for gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma. *Nat Genet* 2010;42:764-7.
 128. Shi Y, Hu Z, Wu C, Dai J, Li H, Dong J, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1. *Nat Genet* 2011;43:1215-8.
 129. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu GJ, Wu TX, Yao X, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer: a meta-analysis of the literature. *Int J Cancer* 2007;121:1481-6.

130. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Wu X. p53 Codon 72 polymorphism and gastric cancer risk in a Chinese Han population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:829-33.
131. Gorouhi F, Islami F, Bahrami H, Kamangar F. Tumour-necrosis factor-A polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2008;98:1443-51.
132. Valsecchi MG, Steliarova-Foucher E. Cancer registration in developing countries: luxury or necessity? *Lancet Oncol* 2008;9:159-67.
133. Kokkola A, Kosunen TU, Puolakkainen P, Sipponen P, Harkonen M, Laxen F, et al. Spontaneous disappearance of *Helicobacter pylori* antibodies in patients with advanced atrophic corpus gastritis. *APMIS* 2003;111:619-24.
134. Correa P, Piazuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis* 2008;40:490-6.
135. de Sablet T, Piazuelo MB, Shaffer CL, Schneider BG, Asim M, Chaturvedi R, et al. Phylogeographic origin of *Helicobacter pylori* is a determinant of gastric cancer risk. *Gut* 2011;60:1189-95.
136. Ek C, Whary MT, Ihrig M, Bravo LE, Correa P, Fox JG. Serologic Evidence that *Ascaris* and *Toxoplasma* Infections Impact Inflammatory Responses to *Helicobacter pylori* in Colombians. *Helicobacter* 2012;17:107-15.
137. Ott G, Kirchner T, Müller-Hermelink HK. Monoclonal Epstein-Barr virus genomes but lack of EBV-related protein expression in different types of gastric carcinoma. *Histopathology* 1994;25:323-9.
138. Levine PH, Stemmermann G, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A. Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr-virus-associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer* 1995;60:642-4.
139. Yoshiwara E, Koriyama C, Akiba S, Itoh T, Minakami Y, Chirinos JL, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Lima, Peru. *J Exp Clin Cancer Res* 2005;24:49-54.



140. Corvalan A, Koriyama C, Akiba S, Eizuru Y, Backhouse C, Palma M, et al. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma is associated with location in the cardia and with a diffuse histology: a study in one area of Chile. *Int J Cancer* 2001;94:527-30.