

Asociación entre altitud y lesiones gástricas en pacientes de un hospital de alta complejidad en Pasto, Colombia

Association Between Altitude and Gastric Lesions in Patients Treated at a Tertiary-Care Hospital in Pasto, Colombia

Lady Johana Melo-Bastidas,¹ Darlynne Xiomara Alfaro-Benavides,^{1*} Melissa Del Rosario Bastidas-Riascos,² Karol Daniela Pérez-Pantoja,³ Karen Milena Lucero-Coral,⁴ Yinna Lizbeth Escobar-Flórez.⁴

ACCESO ABIERTO

Citación:

Melo-Bastidas LJ, Alfaro-Benavides DX, Bastidas-Riascos MR, Pérez-Pantoja KD, Lucero-Coral KM, Escobar-Flórez YL. Asociación entre altitud y lesiones gástricas en pacientes de un hospital de alta complejidad en Pasto, Colombia. Revista. colomb. Gastroenterol. 2025;40(4):401-411.

<https://doi.org/10.22516/25007440.1366>

¹ Magíster en epidemiología. Docente, Universidad de Nariño. Pasto, Colombia.

² Médico internista, especialista en gastroenterología y endoscopia digestiva. Gastroenterólogo en Hospital Universitario Departamental de Nariño, Fundación Hospital San Pedro. Pasto, Colombia.

³ Universidad de Nariño. Médico interno, Hospital Universitario Departamental de Nariño. Pasto, Colombia.

⁴ Universidad de Nariño. Médico interno, Fundación Hospital San Pedro. Pasto, Colombia.

*Correspondencia: Darlynne Xiomara Alfaro-Benavides. xiomibe@hotmail.com

Fecha recibido: 22/04/2025
Fecha aceptado: 05/11/2025

Resumen

Introducción: el cáncer gástrico (CG) es un problema de salud pública a nivel mundial, y Nariño es la región de Colombia con mayor prevalencia. A pesar de que se han identificado factores de riesgo, no está clara la asociación entre la hipoxia prolongada dada por la altitud de residencia y la presencia de lesiones precursoras de malignidad. **Objetivo:** determinar la posible asociación entre el modelo de carcinogénesis descrito por Pelayo Correa y las zonas altitudinales de residencia en una población atendida en la Fundación Hospital San Pedro (FHSP). **Materiales y métodos:** estudio observacional, analítico y transversal en pacientes mayores de 18 años que asistieron a la toma de endoscopia en diferentes distribuciones geográficas de residencia en Nariño de acuerdo con los metros sobre el nivel del mar (msnm): zona baja (<1500), intermedia (1500-2500) y alta (>2500). Se consignaron variables sociodemográficas, clínicas y endoscópicas. Se entrevistaron por teléfono para verificar o completar datos. Se realizó un muestreo aleatorio estratificado según la zona de residencia. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y se buscó la asociación mediante la prueba de chi cuadrado. **Resultados:** se obtuvieron los datos de 315 pacientes, 66% mujeres. Las lesiones premalignas fueron en aumento de proximal a distal. Prevalencia de *Helicobacter pylori*: 42,9%. No se encontró una asociación estadística significativa entre las diferentes zonas de altitud y lesiones premalignas. **Conclusiones:** no hay asociación significativa entre las lesiones premalignas y la altura; sin embargo, hay una tendencia a que los pacientes con cáncer residan mayoritariamente en las zonas de altitud elevada.

Palabras clave

Neoplasias gástricas, factores de riesgo, altitud, gastritis atrófica.

Abstract

Introduction: Gastric cancer (GC) constitutes a major global public health burden, and Nariño remains the Colombian region with the highest prevalence. Although multiple risk factors have been identified, the relationship between chronic hypoxia associated with altitude of residence and the presence of precursor lesions for malignancy remains unclear. **Objective:** To assess the potential association between the Pelayo Correa carcinogenesis model and altitude-of-residence strata in a patient population receiving care at Fundación Hospital San Pedro (FHSP). **Materials and Methods:** An observational, analytical, cross-sectional study was conducted in patients older than 18 years who underwent upper endoscopy and resided in different geographical areas of Nariño categorized by altitude (meters above sea level): low (<1500 m), intermediate (1500–2500 m), and high (>2500 m). Sociodemographic, clinical, and endoscopic variables were recorded. Patients were contacted by telephone to verify or complement missing information. A stratified random sampling strategy was applied according to altitude group. Descriptive analyses were performed, and associations were evaluated using the chi-square test. **Results:** A total of 315 patients were included, 66% of whom were women. Premalignant lesions increased progressively from proximal to distal segments. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection was 42.9%. No statistically significant association was identified between altitude strata and premalignant gastric lesions. **Conclusions:** No significant association was observed between altitude and the presence of premalignant lesions. Nonetheless, a tendency was noted in which patients diagnosed with gastric cancer predominantly resided in high-altitude areas.

Keywords

Gastric neoplasms, risk factors, altitude, atrophic gastritis.



INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es un problema de salud pública a nivel mundial, y es más frecuente en la cuenca del Pacífico y áreas de gran altitud a lo largo de Asia oriental y en el continente americano a nivel de la Cordillera Centroamericana, la Cordillera de los Andes y otras regiones de América del Sur, donde se describen las tasas de incidencia más altas del mundo; mientras que otras regiones como América del Norte, África Occidental y Asia Central y del Sur se tienen tasas de incidencia más bajas^(1,2). En Colombia sucede algo similar, por ejemplo, en la ciudad de Cartagena, ciudad de la Costa Caribe de 887.946 habitantes, la incidencia anual es de 2 por 100.000 habitantes; de igual forma, en la ciudad de Cali, de 2.227.642 habitantes, localizada a 1018 msnm, la prevalencia de CG es tres veces menor (19%) en comparación a la encontrada en los inmigrantes de Nariño (58%)⁽³⁻⁷⁾.

En cuanto a la etiopatogenia de CG; Pelayo Correa ha propuesto una hipótesis basada en la evolución secuencial de condiciones histológicas que preceden a la aparición del cáncer invasor: gastritis superficial, gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia y, finalmente, cáncer, todas estas visibles en la endoscopia^(3,8). Así mismo, se destacan varios factores de riesgo como el consumo de alcohol, tabaco o antinflamatorios no esteroideos (AINE); bajo consumo de frutas y verduras; la salubridad del agua; infección por *Helicobacter pylori*, entre otros; pero no se ha esclarecido con certeza su etiología⁽⁹⁻¹⁵⁾. Sin embargo, en el departamento de Nariño hay un factor de riesgo interesante, que parece estar asociado a la hipoxia crónica y a la altura. Correa y colaboradores^(16,17) afirman que, en 2014, para los habitantes de Túquerres, un municipio nariñense de aproximadamente 40.038 habitantes enclavado en lo alto de la cordillera de los Andes, el riesgo de sufrir CG es de 150 casos por cada 100.000 habitantes, uno de los más altos del continente; mientras que a solo 200 kilómetros de allí, en Tumaco, un municipio costero de unos 221.469 habitantes (el segundo municipio más grande de Nariño), ese riesgo es menor, de tan solo 6 casos por cada 100.000 habitantes^(3,16,17).

En el estudio que incluye al departamento de Nariño, Correa y colaboradores^(3,16) plantean que, en Nariño, se ha descrito una elevada susceptibilidad genética dada por la presencia del alelo 511T del gen que codifica la interleucina 1 β , la cual es muy frecuente en la población y que las cepas de *H. pylori* poseen factores genéticos reconocidos de virulencia (cagA-positivas y vacA s1m1)⁽¹⁶⁾. Del mismo modo, otros autores como Arias y colaboradores⁽¹⁷⁾ constatan que en Colombia se ha encontrado una mayor prevalencia y mortalidad de CG en relación con la altitud, ya que se reportan más casos en la cordillera de los Andes que en las regiones costeras, fenómeno reportado en el depar-

tamento de Boyacá, donde se encontró una heterogeneidad regional dado que en la zona noreste (provincias Norte y Valderrama) había una alta incidencia y mortalidad, mientras que en la región central se presentan tasas moderadas y en los municipios del oeste existe una baja afectación por la enfermedad^(17,18). Igualmente, en otros países como Perú, Quiñones y colaboradores^(19,20) realizan una serie de pruebas donde se encontró una asociación significativa entre gastritis crónica y altitud intermedia y elevada, pero no en muy elevada. Esto se explicaría por la hipoxia hiperbárica en alturas (que podría conllevar condiciones en la pared gástrica), la adaptación de los peruanos a las alturas y otras variables sociodemográficas. Finalmente, Amani y colaboradores⁽²¹⁾ analizan la relación entre altitud y distancia de un volcán ubicado en el noreste de Irán con incidencia de CG, y los resultados mostraron que la tasa de CG en personas de áreas rurales es significativamente mayor que en las personas de áreas urbanas, por lo que se concluyó que la proximidad al volcán aumenta la incidencia de CG^(20,22).

Otro mecanismo por el que la altitud puede lesionar la mucosa gástrica es la policitemia^(22,23), pues se ha estudiado que, en tibetanos habitantes de gran altura con policitemia inducida por altitud, se hallaron cambios patológicos en la mucosa gástrica sugerentes de apoptosis. Además, se encontró que, en los pacientes con policitemia inducida por altura, la mucosa gástrica tenía mayor frecuencia de infección por *H. pylori*. Asimismo, se ha descrito que en los pacientes que viven a gran altura tienen mayor producción de ácido clorhídrico debido al estímulo vagal ocasionado por la hipoxia crónica⁽²³⁻²⁶⁾.

Por lo anterior, existen varias hipótesis que se inclinan a que la vida a una mayor altura está asociada a una mayor tasa de infección por *H. pylori* y, por ende, a la aparición de la cascada de carcinogénesis. Sin embargo, se requiere identificar posibles marcadores de diagnóstico temprano con un impacto tanto a nivel nacional como internacional.

OBJETIVO

Determinar si existe una asociación entre el modelo de carcinogénesis descrito por Pelayo Correa y las zonas altitudinales de residencia en una población atendida en Fundación Hospital San Pedro (FHSP), Nariño, Colombia, en 2023.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y selección de los participantes

Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal, en el que se incluyeron pacientes mayores de 18 años residentes en el departamento de Nariño que asistieron a la realización de endoscopia digestiva alta más biopsia al servicio de gas-

troenterología de la FHSP desde el 1 de enero del 2023 hasta el 31 de diciembre de 2023. Se incluyeron pacientes que residían en el área urbana o rural de los 64 municipios del departamento de Nariño por un tiempo mínimo de 10 años, y se excluyeron a pacientes con procedimientos endoscópicos de mala calidad (estómago lleno, que no cumplieron las horas de ayuno o endoscopias poco legibles), diagnósticos como cuerpos extraños, quemaduras por cáusticos, estenosis esofágicas, fistulas o defectos de pared, traumas de la mucosa e incapacidad de dar el consentimiento informado. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité de ética e investigación de la FHSP y se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes participantes.

Endoscopia y recopilación de datos

Los resultados de las endoscopias de vías digestivas altas se tomaron de una base de datos proporcionada por la fundación Hospital San Pedro, se revisaron las historias clínicas de los pacientes para recoger datos de variables sociodemográficas y clínicas, antecedentes personales y familiares, hábitos, exposición a biomasa, reporte endoscópico y biopsias, y teniendo en cuenta las distribuciones geográficas en Nariño^(1,12) se dividieron a los pacientes según la zona de residencia: zona baja (<1500 msnm), El Charco, Tumaco, Barbacoas y Policarpa; una zona intermedia (1500-2500 msnm) entre los que se encuentran La Unión, Samaniego, Sandoná, Buesaco y Tangua, y una zona alta (>2500 msnm) donde se ubican los municipios de Pasto, Ipiales, Túquerres, entre otros^(1,12). Se entrevistaron a los pacientes por teléfono para verificar o completar datos no suministrados en el registro médico, como la confirmación de la residencia mínima de 10 años, que era uno de los criterios de elegibilidad.

Etapas

El estudio se llevó a cabo en dos etapas: en la primera se realizó una prueba piloto con diez pacientes, a los que se les aplicó el instrumento de recolección de datos al registro clínico y se les realizó una entrevista estructurada por llamada a los pacientes para corregir fallas y adecuar los instrumentos definitivos. En la segunda etapa se aplicó el instrumento de recolección de datos a todos los registros clínicos y las entrevistas mediante llamadas a los pacientes de la muestra seleccionada.

Análisis estadístico

Se realizó la sistematización de la información obtenida en el instrumento de recolección de datos de los registros clínicos y las entrevistas, alimentando la base de datos del estudio en el programa Microsoft Excel, y se realizó un análisis estadístico descriptivo univariado y bivariado con todas las varia-

bles de interés. Las variables cualitativas se presentan como proporciones mediante la frecuencia relativa y absoluta. A las variables numéricas se les determinó la normalidad siendo expresadas las medidas de dispersión y tendencia central como media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico (RIC). Se realizó un análisis bivariado y se calcularon razones de prevalencia crudas como medidas de asociación, y se estimó la significancia estadística mediante la prueba de chi cuadrado con p menor de 0,05. El software que se utilizó en la realización de este trabajo fue SPSS versión 23 (licencia de la Universidad de Nariño).

Aspectos éticos

Teniendo en cuenta la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud y Protección social, esta investigación corresponde a un estudio con riesgo mínimo (Literal A, Artículo 11, Título II, Capítulo I). Se realizó la recolección de datos a través de instrumentos de recolección de datos de los registros clínicos y a través de entrevistas mediante llamadas a los pacientes previa autorización del participante y firma del consentimiento informado.

RESULTADOS

Se incluyó a 315 pacientes atendidos en el servicio de gastroenterología de un hospital de alta complejidad en Nariño, Colombia. La mayoría fueron mujeres (66,7%; n = 210), mientras que el 33,3% (n = 105) correspondió a hombres. El grupo etario predominante fue el de adultos mayores entre 60 y 90 años, con una participación del 45,1% (n = 142), seguido del grupo de 46 a 60 años (33,3%; n = 105) y, en menor proporción, pacientes entre 18 y 45 años (21,6%; n = 68).

Con respecto al grupo sanguíneo, el más frecuente fue el tipo O, presente en el 69,2% (n = 218) de los participantes, seguido por el tipo A (18,1%; n = 57), B (10,5%; n = 33) y AB (2,2%; n = 7). En cuanto al factor Rh, el 95,9% (n = 302) fueron Rh positivos y solo el 4,1% (n = 13), Rh negativos.

En relación con la altitud del lugar de residencia, el 70,8% (n = 223) de los pacientes vivían en zonas de altitud alta (>2500 msnm), el 18,4% (n = 58) en zonas intermedias (1500-2500 msnm), y el 10,8% (n = 34) en zonas de baja altitud (<1500 msnm).

Características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas de los pacientes con endoscopia de vías digestivas altas realizadas en la Fundación Hospital San Pedro en 2023

En cuanto a las variables clínicas, se observó un registro del motivo de la realización de la endoscopia en el 31,4%

de los pacientes, y el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal, con un 19% (n = 60); seguido de hematemesis/melenas, con un 5,4% (n = 17); emesis, con un 2,9% (n = 9); palidez/anemia, con un 1,6% (n = 5); enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), con un 1,3% (n = 4); pérdida de peso, con un 1% (n = 3), y, por último, sospecha de neoplasia maligna, con un 0,3% (n = 1) (**Tablas 1 y 2**).

Tabla 1. Características sociodemográficas (participantes n = 315)

Característica	n (%)
Sexo	
- Femenino	210 (66,7)
- Masculino	105 (33,3)
Edad	
- De 60 a 90 años	142 (45,1)
- De 46 a 60 años	105 (33,3)
- De 18 a 45 años	68 (21,6)
Grupo sanguíneo	
- O	218 (69,2)
- A	57 (18,1)
- B	33 (10,5)
- AB	7 (2,2)
RH	
- Positivo	302 (95,9)
- Negativo	13 (4,1)
Altitud del lugar de residencia	
- Alta (>2500 msnm)	223 (70,8)
- Intermedia (1500-2500 msnm)	58 (18,4)
- Baja (<1500 msnm)	34 (10,8)

Tabla elaborada por los autores.

En los hallazgos histopatológicos, el 42,9% (n = 135) de los pacientes presentaron infección por *H. pylori* del reporte de patología. La gastritis crónica atrófica fue la lesión preneoplásica más frecuente, con un 33,3% (n = 105); seguida de gastritis crónica superficial, con un 32,7% (n = 103); metaplasia intestinal, con un 25,1% (n = 79); CG tardío, con un 2,5% (n = 8), y displasia, con un 1,3% (n = 4). El antró gástrico fue el lugar de localización de lesiones preneoplásicas más frecuente, con un 81,6% (n = 257); seguido del cuerpo gástrico, con un 48,3% (n = 152), y, por último, incisura, con un 16,2% (n = 51).

Tabla 2. Características clínicas, antecedentes, hábitos y diagnóstico histológico de los pacientes (n = 315)

Ítem	n (%)
Motivo de endoscopia	
- Registro del dato en la historia clínica	99 (31,5)
- Dolor abdominal	60 (19,0)
- Hematemesis/melenas	17 (5,4)
- Emesis	9 (2,9)
- Palidez/anemia	5 (1,6)
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico	4 (1,3)
- Pérdida de peso	3 (1,0)
- Sospecha de neoplasia maligna	1 (0,3)
- Antecedentes familiares de cáncer gástrico*	61 (19,4)
Antecedentes personales	
- Fumador	52 (16,5)
Índice tabáquico	
- Menos de 10	36 (70,6)
- De 10 a 20	8 (15,7)
- De 21 a 40	7 (13,7)
- Más de 41	0 (0,0)
Consumo de alcohol	
- No consume	233 (74,0)
- Bebedor social	78 (24,8)
- Alcohólico	4 (1,3)
Años de consumo de alcohol	
- Menor de 1 año	9 (11,4)
- De 1 a 5 años	7 (8,9)
- De 5 a 10 años	10 (12,7)
- Mayor de 10 años	53 (67,1)
- Exposición a biomasa	127 (40,3)
- Exposición a metales pesados o radiación	23 (7,3)
Frecuencia de consumo de alimentos con BNN**	
- A veces	192 (61,0 %)
- Nunca	99 (31,4)
- Frecuente	24 (7,6)
Frecuencia de consumo de frutas y verduras	
- Frecuente	209 (66,3)
- A veces	101 (32,1)
- Nunca	5 (1,6)
Infección por <i>H. pylori</i>	
- Sí	135 (42,9)
- No	180 (57,1)
Diagnóstico histológico	
- Gastritis crónica atrófica	105 (33,3)
- Gastritis crónica superficial	103 (32,7)
- Metaplasia intestinal	79 (25,1)
- Normal	16 (5,1)
- Cáncer gástrico tardío	8 (2,5)
- Displasia	4 (1,3)
Localización	
- Cuerpo	152 (48,3)
- Antró	257 (81,6)
- Incisura	51 (16,2)

*Antecedente familiar de cáncer gástrico de primer o segundo grado de consanguinidad. **Alimentos con bajo valor nutricional (BVN): empaquetados, embutidos y enlatados, con exceso de sal, sodio, grasas saturadas o azúcares añadidos. Tabla elaborada por los autores.

En cuanto a los hábitos del paciente, el 16,5% ($n = 52$) de los pacientes reportaron ser fumadores; de estos, el 11,4% ($n = 36$) tuvieron un índice tabáquico menor de 10 y ningún paciente tuvo un índice mayor de 41. El 24% ($n = 78$) manifestó que eran bebedores sociales. De los 81 pacientes que reportaron que consumían alcohol, el 16,8% ($n = 53$) tenían más de 10 años de consumo. Finalmente, el 61% ($n = 192$) de los pacientes consumían menos de tres veces a la semana alimentos con bajo valor nutricional, pero alrededor de 66,3% ($n = 209$) reportaron un consumo de frutas y verduras con más de tres veces (**Tabla 2**).

Características endoscópicas e histológicas y su relación con la altitud de la zona de residencia (nivel del mar bajo <1500, intermedia 1500-2500, alto >2500 msnm)

Al analizar la asociación entre la altitud del lugar de residencia y la presencia de lesiones gástricas preneoplásicas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En comparación con los pacientes de zonas altas, quienes residían en zonas intermedias mostraron una ligera mayor probabilidad de presentar gastritis crónica superficial (razón de prevalencias [RP]: 1,052; intervalo de confianza [IC] 95%: 0,976-1,134; $p = 0,182$) y gastritis crónica atrófica (RP: 1,029; IC 95%: 0,950-1,115; $p = 0,478$), mientras que para metaplasia intestinal el riesgo fue prácticamente equivalente (RP: 1,007; IC 95%: 0,943-1,076; $p = 0,830$) (**Tabla 3**).

En cuanto a las zonas de baja altitud, se observó una mayor probabilidad de gastritis atrófica (RP: 1,075; IC

95%: 0,983-1,176; $p = 0,112$) y una leve menor probabilidad de metaplasia intestinal (RP: 0,942; IC 95%: 0,853-1,039; $p = 0,233$), aunque nuevamente sin significancia estadística. Estos hallazgos no permiten establecer una relación concluyente entre la altitud y el desarrollo de estas lesiones preneoplásicas, lo que resalta la necesidad de estudios adicionales con un diseño longitudinal y mayor control de variables confusoras.

En contraste, al evaluar la presencia de mucosa gástrica normal, se observó una asociación estadísticamente significativa en pacientes residentes en zonas de baja altitud, quienes presentaron una mayor probabilidad de no tener lesiones gástricas (RP: 1,028; IC 95%: 1,012-1,043; $p = 0,000$), en comparación con los residentes en zonas altas. Este hallazgo sugiere una posible diferencia en la distribución de lesiones según la altitud, aunque debe ser interpretado con precaución debido al diseño observacional del estudio y la ausencia de significancia en la mayoría de las variables analizadas.

Presencia de *Helicobacter pylori* y su relación con lesiones premalignas

Se encontró que en los pacientes que presentaron la infeción por *H. pylori* aumenta en un 13,2% la probabilidad de padecer gastritis crónica superficial, con diferencia significativa (RP: 1,132, IC 95%: 1,067-1,201; $p = 0,000$) y también se encontró que los pacientes con *H. pylori* disminuyeron en un 17,7% la probabilidad de padecer gastritis crónica atrófica, (RP: 0,823, IC 95%: 0,771-0,879; $p = 0,000$). Los

Tabla 3. Asociación entre altitud de lugar de residencia y lesiones gástricas

Altitud de lugar de residencia	Gastritis crónica superficial	Valor <i>p</i>	Gastritis crónica atrófica	Valor <i>p</i>	Metaplasia intestinal	Valor <i>p</i>
RP (IC 95%)		RP (IC 95%)			RP (IC 95%)	
Alta	1		1		1	
Intermedia	1,052 (0,976-1,134)	0,182	1,029 (0,950-1,115)	0,478	1,007 (0,943-1,076)	0,830
Baja	1,013 (0,916-1,121)	0,800	1,075 (0,983-1,176)	0,112	0,942 (0,853-1,039)	0,233
Altitud de lugar de residencia	Displasia	Valor <i>p</i>	Cáncer gástrico avanzado	Valor <i>p</i>	Normal	Valor <i>p</i>
RP (IC 95%)		RP (IC 95%)			RP (IC 95%)	
Alta	1		1		1	
Intermedia	1,005 (0,998-1,011)	0,156	0,983 (0,953-1,013)	0,270	1,001 (0,969-1,035)	0,949
Baja	0,975 (0,936-1,016)	0,228	0,979 (0,939-1,021)	0,327	1,028 (1,012-1,043)	0,000

IC: intervalo de confianza; RP: razón de prevalencias. Tabla elaborada por los autores.

pacientes con presencia de *H. pylori* aumenta en un 1,9% la probabilidad de presentar CG tardío (RP: 1,019, IC 95%: 1,002-1,036; $p = 0,031$), y los pacientes con infección por *H. pylori* aumentan en un 3,7% la probabilidad de no presentar algún tipo de lesión gástrica (RP: 1,037, IC 95%: 1,014-1,059; $p = 0,001$) (**Tabla 4**).

Asociación entre altitud de lugar de residencia e infección por *Helicobacter pylori*

Los pacientes en zona de altitud intermedia tienen un 6,4% más de probabilidad de presentar infección por *H. pylori* en comparación con los de zona alta (RP: 1,064, IC 95%: 0,977-1,158; $p = 0,154$) y los de altitud baja tienen un 1,7% menos de probabilidad de presentar infección por *H. pylori* en comparación con los de zona alta, aunque esta asociación no es estadísticamente significativa (RP: 0,983, IC 95%: 0,874-1,105) (**Tabla 5**).

DISCUSIÓN

Este estudio se desarrolló en Colombia, un país con alta prevalencia de CG, especialmente en el departamento de Nariño, donde la enfermedad presenta tasas aún más elevadas. Su relevancia radica en la caracterización sociodemográfica de una población poco abordada, lo que ha difi-

cultado el control efectivo del CG. Según datos recientes (GLOBOCAN 2022), mientras que la incidencia global de CG ha venido disminuyendo, en Colombia sigue en aumento⁽⁴⁻⁶⁾.

El objetivo principal del estudio fue explorar la asociación entre vivir en zonas de altitud elevada y la presencia de lesiones premalignas gástricas, en el marco del modelo de carcinogénesis de Pelayo Correa. Aunque no se encontró una asociación estadísticamente significativa, se observó una tendencia consistente en una mayor presencia de CG en pacientes provenientes de zonas por encima de los 2500 msnm, lo cual es coherente con estudios previos en regiones montañosas de América Latina y Asia^(2,19,20), específicamente en el de Quiñones-Laveriano y colaboradores⁽¹⁹⁾, en el que reportaron una asociación significativa entre el diagnóstico de gastritis crónica y vivir a altitudes elevadas ($p < 0,001$), y en el de Sharma PK y colaboradores⁽²⁷⁾, en el que señalan que la patología gástrica en altitudes elevadas muestra diferencias importantes con respecto a la observada en zonas a nivel del mar, incluyendo una mayor prevalencia de infección por *H. pylori*, un factor clave en la génesis de la gastritis crónica⁽¹⁹⁻³⁵⁾. Creemos que la falta de asociación significativa en nuestro estudio entre altura y lesiones premalignas depende también del tamaño de la muestra y de dificultades para garantizar la zona demográfica de algunos de los participantes, pues hay varios pacien-

Tabla 4. Asociación entre infección por *H. pylori* y lesiones gástricas

Gastritis crónica superficial		Valor <i>p</i>	Gastritis crónica atrófica		Valor <i>p</i>	Metaplasia intestinal	Valor <i>p</i>
RP (IC 95%)			RP (IC 95%)			RP (IC 95%)	
Infección por <i>H. pylori</i>	1,132 (1,067-1,201)	0,000	0,823 (0,771-0,879)	0,000	0,999 (0,947-1,053)	0,969	
Displasia	Valor <i>p</i>	Cáncer gástrico avanzado	Valor <i>p</i>	Normal	Valor <i>p</i>		
RP (IC 95%)			RP (IC 95%)			RP (IC 95%)	
Infección por <i>H. pylori</i>	1,005 (0,993-1,017)	0,443	1,019 (1,002-1,036)	0,031	1,037 (1,014-1,059)	0,001	

IC: intervalo de confianza; RP: razón de prevalencias. Tabla elaborada por los autores.

Tabla 5. Asociación entre altitud de lugar de residencia e infección por *H. pylori*

Altitud del lugar de residencia	Infección por <i>H. pylori</i> RP (IC 95%)	Valor <i>p</i>
Alta	1	
Intermedia	1,064 (0,977-1,158)	0,154
Baja	0,983 (0,874-1,105)	0,773

IC: intervalo de confianza; RP: razón de prevalencias. Tabla elaborada por los autores.

tes que nacen en determinadas zonas, pero en el transcurso de su vida por asuntos laborales o personales se trasladan a otras zonas demográficas; incluso hay pacientes que pueden presentar hipoxia inducida por otras enfermedades o hipoxia asociada a actividades laborales, que fueron variables de confusión que se intentaron controlar en este estudio, pero se requieren estudios experimentales u otro tipo de estudios para evaluar la asociación directa.

Ahora bien, la relación de hipoxia como inductor de CG se ha demostrado en varios estudios, como el de Muz B y colaboradores⁽³⁶⁾, en el que se resalta que el oxígeno en los tejidos tumorales hipóticos es más pobre que la oxigenación de los respectivos tejidos normales y, en promedio, está entre el 1% y el 2% de oxígeno y por debajo. La hipótesis central del estudio plantea que la hipoxia hipobárica, condición típica de las zonas de alta montaña, puede actuar como cofactor ambiental en la carcinogénesis gástrica. Esta condición genera una disminución crónica en la presión parcial de oxígeno, lo que induce mecanismos como estrés oxidativo, apoptosis, inflamación persistente y alteraciones en la angiogénesis, mediados por el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1 α)^(23,37). Estudios histopatológicos en estas regiones han documentado cambios en la mucosa gástrica compatibles con gastritis atrófica grave, metaplasia y displasia^(20,30). La policitemia secundaria a la altitud también podría agravar estos procesos al generar congestión microvascular y daño a la barrera mucosa^(24,37).

Además, se ha demostrado que la hipoxia a corto y largo plazo aumenta la radiorresistencia de las células cancerosas tanto *in vitro*⁽²⁴⁾ como *in vivo*^(30,38), y una exposición prolongada a la hipoxia se asocia con una alta frecuencia de roturas del ADN y la acumulación de errores de replicación del ADN, ya que la hipoxia dificulta los sistemas de reparación del ADN, incluyendo la recombinación homóloga y la reparación de errores de apareamiento, lo que puede conducir a inestabilidad genética y mutagénesis⁽³⁸⁾. La hipoxia induce cambios metabólicos y moleculares en las células endoteliales (CE), lo que aumenta la expresión de moléculas proangiogénicas y la formación de vasos sanguíneos y, por tanto, proporciona más oxígeno y nutrientes a las células tumorales.

El cáncer se ha descrito durante mucho tiempo como una “herida que nunca sana”, en parte debido a la inflamación, una de las características facilitadoras del cáncer descrita originalmente por Hanahan y Weinberg^(39,40). La hipoxia y la inflamación están intrincadamente entrelazadas, como lo ilustra el hecho de que se ha demostrado que la hipoxia induce directamente la señalización de marcadores inflamatorios⁽⁴¹⁾. En el contexto de la malignidad, existe una multitud de genes implicados en el cáncer que están regulados tanto por el HIF-1 α como por el factor nuclear kappa beta (NF- κ B) como la ciclooxigenasa 2 y la interleucina 6

(IL-6)⁽⁴⁰⁾. Esto ilustra la compleja diafonía entre las vías de señalización y la dificultad involucrada en desentrañar la influencia neta de ciertos factores en la red, descrito como “un modelo de cáncer gastrointestinal superior de origen inflamatorio”⁽⁴²⁾.

Se ha demostrado que la hipoxia tiene efectos en evasión inmune, altera la captación y migración de antígenos en células dendríticas, mientras que al mismo tiempo aumenta la producción del factor de crecimiento endotelial vascular, lo que altera el puente entre la respuesta inmune anticancerígena innata y la respuesta adaptativa, mientras que también mejora la señalización angiogénica. La transcripción mediada por el factor inducible por hipoxia de la citocina IL-6 resulta en el reclutamiento posterior de células inmunsupresoras derivadas de mieloides y, en una mayor proporción, de linfocitos T reguladores protumorigénicos⁽⁴²⁾.

La importancia primordial de la inflamación en la etiología del CG se valida aún más por la evaluación histológica del estado inflamatorio de las muestras basada en el reclutamiento de neutrófilos (que reflejan inflamación aguda) y monocitos (que reflejan inflamación crónica), conocido como el *sistema de Sidney*, y demostró una correlación significativa con la expresión de HIF-1 α del tejido normal al tejido metaplásico, pero ninguna asociación entre otras etapas o entre el estado inflamatorio⁽⁴³⁾.

Varios estudios han revelado cómo la hipoxia parece impulsar la plasticidad de las células tumorales y, por consiguiente, el mimetismo vasculogénico, un proceso que les permite a las células malignas suplantar a las células endoteliales y formar una red vascular, de forma que evaden la verdadera actividad angiogénica⁽⁴²⁾. En un análisis *in vitro* de células de carcinoma escamocelular oral (COCE) se demostró que la transfección con ARNip dirigido a HIF-1 α inhibe tanto el mimetismo vasculogénico (mediante cultivo tridimensional) como la proliferación⁽⁴⁴⁾.

Por su parte, la lesión preneoplásica más frecuentemente encontrada en nuestro estudio fue la gastritis crónica atrófica, seguida de la gastritis crónica superficial y la metaplasia intestinal, hallazgos que coinciden con el estudio de Bedoya y colaboradores⁽²⁸⁾. Sin embargo, estudios como el de Pinto D.⁽²⁹⁾ muestran una distribución diferente, en la que se encontró una mayor prevalencia de metaplasia intestinal (14,4%), seguida de gastritis crónica atrófica (11%) y displasia gástrica (2,5%). Esta diferencia podría explicarse porque dicho estudio solo incluyó a pacientes con infección por *H. pylori*, a diferencia del presente trabajo, que incluyó a todos los pacientes independientemente de su estado de infección. Cabe destacar que la secuencia de lesiones encontrada en estos estudios difiere de la descrita por Pelayo Correa⁽³⁻⁸⁾, lo que sugiere la posible influencia de otros factores en la progresión de la carcinogénesis gástrica, uno de ellos podría ser la influencia de la hipoxia

hipobárica o inducida por algunas patologías relacionadas con el paciente.

Se destaca que las lesiones premalignas se presentaron predominantemente en el antro gástrico, seguido por el cuerpo y la incisura angular (**Tabla 2**). Este patrón coincide con estudios como los de Recavarren-Arce y colaboradores y Fabián y colaboradores^(30,31), que reportaron más del 90% de las lesiones preneoplásicas en el antro ($p < 0,014$). Esta localización refuerza las teorías que postulan una mayor susceptibilidad de esta región a procesos carcinogénicos^(31,32). En cuanto a los factores de riesgo asociados a CG, se observó una asociación entre el consumo elevado de sal, alimentos ahumados o enlatados y bajo consumo de frutas y verduras con mayor riesgo de CG. De hecho, Yomaira y colaboradores⁽³⁴⁾ demostraron que consumir más de dos porciones diarias de vegetales reduce significativamente la probabilidad de presentar lesiones precursoras de malignidad (OR: 0,53; IC 95%: 0,27-0,99) y, contrario a lo esperado, en nuestro estudio, la mayoría de los pacientes no eran fumadores (83,5%) ni consumidores de alcohol (74%), y no reportaban antecedentes familiares de CG (80,6%), hallazgos que coinciden con el estudio de Muñoz y colaboradores⁽³³⁾. Esto sugiere la existencia de otros factores relevantes en la patogenia del CG, como la dieta, la hipoxia o altura.

La infección por *H. pylori*, en nuestro estudio, se asoció significativamente con un aumento del 13,2% en la probabilidad de padecer gastritis crónica superficial, y un incremento del 1,9% en la probabilidad de presentar CG avanzado. Estos hallazgos son coherentes con los reportes de Seoane y colaboradores⁽⁴⁵⁾, quienes encontraron una alta prevalencia de *H. pylori* en pacientes con adenocarcinoma gástrico distal (73,6% frente a 48,6% en localización proximal; $p < 0,05$). Sin embargo, se observó una disminución de la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con gastritis atrófica, lo cual también se ha reportado por otros estudios. En particular, Corso CL y Aponte D.⁽⁴⁶⁾ destacan que el *H. pylori* tiende a desaparecer en etapas avanzadas de la cascada carcinogénica, como la atrofia y la metaplasia, lo cual fue confirmado en nuestro estudio: la infección por *H. pylori* se asoció con una reducción del 17,7% en la probabilidad de presentar gastritis atrófica. Esto sugiere que la progresión hacia malignidad puede depender de otros factores, más allá de la infección bacteriana.

Asimismo, se ha propuesto que las condiciones hipoxicas alteran la dinámica de la infección por *H. pylori*, lo que favorece su persistencia en estadios iniciales de la gastritis. Sin embargo, como se ha señalado, su presencia tiende a disminuir conforme avanza la cascada de Correa, lo que sugiere que la hipoxia podría perpetuar el daño epitelial incluso en ausencia del microorganismo^(45,46), ya que la hipoxia también regula los mediadores inflamatorios y los factores de

crecimiento, y provoca inmunorresistencia e inmunosupresión, lo que ayuda a las células tumorales a evadir la vigilancia inmunitaria⁽⁴⁷⁾. Por lo tanto, el fenotipo hipoxico de las células estromales e inmunitarias en el microambiente tumoral aunado a infección con *H. pylori* adquiere cada vez mayor importancia en la patogénesis de CG y desempeña un papel fundamental en el proceso de progresión y disseminación del cáncer^(48,49).

La tendencia observada en este estudio, junto con la evidencia científica disponible, indican que la hipoxia hipobárica podría desempeñar un papel importante en el desarrollo del CG de forma independiente o sinérgica con otros factores. Aunque no se logró establecer una asociación causal, los hallazgos justifican la necesidad de realizar investigaciones posteriores con enfoques moleculares y genéticos. Estos deberían incluir la evaluación de biomarcadores de hipoxia, análisis de la respuesta inflamatoria (como la presencia del alelo IL-1 β -511T) y la caracterización del tejido gástrico.

En regiones como el sur de Colombia, con una alta y heterogénea carga de CG, comprender el impacto de la altitud podría tener implicaciones importantes para las estrategias de prevención, tamización y vigilancia epidemiológica, especialmente en poblaciones residentes en zonas montañosas.

LIMITACIONES

Una de las limitaciones es que no fue posible analizar la relación de las zonas altitudinales de residencia de los pacientes con los resultados de las biopsias gástricas según la clasificación del sistema OLGA y OLGIM, que permiten evaluar y determinar la extensión de la atrofia y el grado de metaplasia intestinal (MI), respectivamente, debido a que no se encontró consenso en el reporte de las biopsias por parte de los patólogos de la institución.

CONCLUSIONES

Se encontró que la lesión preneoplásica más frecuente fue gastritis crónica superficial, seguida de gastritis crónica atrófica y metaplasia, lo que es congruente con el modelo de carcinogénesis descrito por Pelayo Correa. No hay asociación significativa entre las lesiones premalignas y la altura; sin embargo, hay una tendencia a que los pacientes con cáncer residan más en las zonas de altitud elevada. Los pacientes con infección por *H. pylori* tienen mayor probabilidad de desarrollar gastritis crónica superficial y CG tardío. Sin embargo, cuando el paciente ya está en la cascada de Pelayo (es decir, cuando ya tiene atrofia o metaplasia) la prevalencia de *H. pylori* disminuye. Se requieren más estudios para definir adecuadamente la etiopatogenia de CG que podría influir en el desarrollo de estas lesiones precursoras de malignidad.

Conflictos de interés

Se declara que los autores del presente estudio no presentan ningún conflicto de interés. Este estudio se desarrolló con recursos propios y no hizo uso de ningún tipo de inteligencia artificial.

REFERENCIAS

1. Bedoya Á, Yépez Y, Calvache D, Cifuentes Y, Lucero N, González P, et al. Investigación de la prevalencia de condiciones precursoras de malignidad gástrica y efecto de la erradicación de infección por helicobacter pylori como prevención primaria del cáncer gástrico en el departamento de Nariño. Rev Colomb Gastroenterol. 2018;33(3):218-225. <https://doi.org/10.30944/20117582.81>
2. Torres J, Correa P, Ferreccio C, Hernandez-Suarez G, Herrero R, Cavazza-Porro M, et al. Gastric cancer incidence and mortality is associated with altitude in the mountainous regions of Pacific Latin America. Cancer Causes Control. 2013;24(2):249-56. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0114-8>
3. Correa P, Piazuelo MB. Cáncer gástrico: El enigma colombiano. Rev Colomb Gastroenterol. 2010;25(4):393-402.
4. Bravo LE, García LS, Collazos P, Carrascal E, Ardila EKG, Millan E, et al. Cancer epidemiology in Cali, 60 years of experience. Colomb Med. 2022;53(1):e4048035. <https://doi.org/10.25100/cm.v53i1.5050>
5. Grueso FM. Censo Nacional de Población y Vivienda 2018 [Internet]. Bogotá: DANE; 2018 [consultado el 2 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion/censo-nacional-de-poblacion-y-vivenda-2018>
6. International Agency for Research on Cancer. 170 Colombia fact sheets [Internet]. Lyon: Globocan; 2020 [consultado el 23 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/populations/170-colombia-fact-sheet.pdf>
7. Bello MN, Biarge FS, Arnal MJD, Sejas AG, González MAG. Actualización en cáncer gástrico. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2020;13(3):149-158. <https://doi.org/10.1016/j.med.2020.01.020>
8. Correa P. A Human Model of Gastric Carcinogenesis. Cancer Res. 1986;48(13):3554-60.
9. Lochhead P, El-Omar EM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21(2):299-312. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2007.02.002>
10. Guzmán KA, Pazos A. Helicobacter pylori: microorganismo patógeno o mutualista en poblaciones colombianas. Univ Salud. 2023;25(1):154-165. <https://doi.org/10.22267/rus.232501.292>
11. Luo W, Fedda F, Lynch P, Tan D. CDH1 Gene and Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: Molecular and Histological Alterations and Implications for Diagnosis And Treatment. Frontiers in Pharmacology. 2018;9:1372. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01421>
12. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer. Oncotarget. 2016;7(32):52307-52316. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10740>
13. Ortego J, Cebríán C. Precursores del cáncer gástrico. Factores de riesgo, condiciones y condiciones premalignas de la mucosa gástrica. GH Continuada. 2001;1(2):77-84.
14. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Piscioli F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: The OLGA staging system. Gut. 2007;56(5):631-6. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.106666>
15. Carlin Ronquillo A, Ventura León A, Espinoza Ríos JL, Bravo Paredes EA, Gómez Hinojosa P, Alva Solis S, et al. Distribución de estadios de OLGA y OLGIM según edad y estado del Helicobacter pylori en un hospital público nivel III en Lima, Perú. Acta Gastroenterol Latinoam. 2021;51(1):64-71. <https://doi.org/10.52787/UCCM2971>
16. Haenszel W, Duque E, Garcia FT, Bolanos O. Gastric cancer in colombia. iii. natural history of precursor lesions. J Natl Cancer Inst. 1976;57(5):1021-30. <https://doi.org/10.1093/jnci/57.5.1021>
17. Arias-Sosa LA, Cuspoca-Orduz AF, Siabato-Barrios JA, Eslava-Roa JS. Incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en el departamento de Boyacá-Colombia. Acta Gastroenterol Latinoam. 2018;48(3):181-189.
18. Barreto Norato C, Limas Solano L, Porras A, Rico A. Carga de enfermedad de cáncer gástrico durante los años 2010 y 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2022;38(1):31-38. <https://doi.org/10.22516/25007440.916>
19. Quiñones-Laveriano DM, De La Cruz-Vargas JA, Quintana-Gomez S, Failoc-Rojas VE, Lozano-Gutiérrez J, Mejía CR. Association between the altitude of residential areas and clinical diagnosis of chronic gastritis in ambulatory patients of Peru: A cross-sectional analytic study. Medwave. 2020;20(6):e7972. <https://doi.org/10.5867/medwave.2020.06.7972>

Agradecimientos

Agradecemos a la Universidad de Nariño y a la Fundación Hospital San Pedro por facilitar el desarrollo del estudio y a todos pacientes que formaron parte de esta investigación.

20. Jovita VP, Douglas LG, Francisco AP, Felipe SM, Vitaliano MV. Cáncer gástrico en los andes peruanos: 170 casos observados en Huaraz. Revista de Gastroenterología del Perú. 2000;20(3):250-256.
21. Arvelo F, Cotte C. Hipoxia en la malignidad del cáncer: Revisión. Invest Clin. 2009;50(4):529-546.
22. Amani F, Ahari SS, Barzegari S, Hassanalouei B, Sadrkabir M, Farzane E. Analysis of relationships between altitude and distance from volcano with Stomach Cancer incidence using a geographic information system. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(16):7087-7091. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.16.6889>
23. Muñoz Cedeño RG, Martínez Ballesteros PE, Paullan Sani V, Rodríguez Chica GN. Caracterización clínica, histológica y endoscópica del cáncer gástrico en el Hospital de Especialidades Dr. Abel Gilbert Pontón, Ecuador. Rev Colomb Gastroenterol. 2021;36(2):163-71. <https://doi.org/10.22516/25007440.558>
24. Romańczyk M, Ostrowski B, Marek T, Romańczyk T, Błaszczyńska M, Budzyń K, et al. Composite detection rate as an upper gastrointestinal endoscopy quality measure correlating with detection of neoplasia. J Gastroenterol. 2021;56(7):651-8. <https://doi.org/10.1007/s00535-021-01790-3>
25. Bedoya A, Sanson F, Yepez Y, Santacruz C, Cifuentes Y, Calvache D, et al. Prevalencia y severidad de las condiciones precursoras de malignidad en un área de alto riesgo de cáncer gástrico. Rev Colomb Gastroenterol. 2012;27(3):275-281.
26. Pinto D. condiciones preneoplásicas gástricas según nivel de altitud en pacientes positivos para Helicobacter pylori en un centro endoscópico de Lima, Perú 2016 - 2018. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2019.
27. Bouras E, Tsilidis KK, Triggi M, Siargkas A, Chourdakis M, Haidich AB. Diet and Risk of Gastric Cancer: An Umbrella Review. Nutrients. 2022;14(9):1764. <https://doi.org/10.3390/nu14091764>
28. Recavarren-Arce S, Ramirez-Ramos A, Gilman RH, Chinga-Alayo E, Watanabe-Yamamoto J, Rodriguez-Ulloa C, et al. Severe gastritis in the Peruvian Andes. Histopathology. 2005;46(4):374-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2005.02102.x>
29. Tafoya-Ramírez F, Günther J, Mijangos-Cruz R, Velásquez-Paz A. Lesiones premalignas en mucosa gástrica y su relación con Helicobacter pylori en biopsias gástricas. Evid Med Invest Salud. 2011;4(1):7-9.
30. Scheidl E, Benz C, Loeff P, Groneck V, König A, Schulte-Fischbeck A, et al. Frequency and types of pathological upper gastrointestinal endoscopy findings in clinically healthy individuals. Drugs in R&D. 2020;20(2):115-24. <https://doi.org/10.1007/s40268-020-00303-6>
31. Roldán-Delfino LM, León Ramírez SM, Roldán Molina LF, Niño Ramírez SF, Arismendi López de Mesa AF, Bejarano Rengifo EJ, et al. Asociación entre variables de hábitos de alimentación y la presencia de cambios tróficos gástricos en una institución de gastroenterología de Medellín, Colombia. Rev Colomb Gastroenterol. 2023;38(3):304-310. <https://doi.org/10.22516/25007440.1024>
32. Yepez Caicedo Y, Ricaurte Enriquez PA, Bedoya Urresta A, Berbesi Fernández DY. Condiciones precursoras de malignidad gástrica y su asociación con hábitos alimentarios. Rev Colomb Gastroenterol. 2017;32(3):249-258. <https://doi.org/10.22516/25007440.152>
33. Sharma PK, Suri TM, Venigalla PM, Garg SK, Mohammad G, Das P, et al. Tropical Gastroenterology. 2008;29(2):100-106.
34. Ramírez Ramos A, Mendoza Requena D, Leey Casella J, Guerra Valencia J. Estudio del Helicobacter pylori en el Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 2002;19(4):209-14.
35. Hernández López E del C, Villagrán Blanco CI, Carías Alvarado CC, Hernández B, Barrios Menéndez JC, Pérez-Pérez GI. Identificación y evaluación de condiciones gástricas premalignas asociadas a la infección por Helicobacter pylori. Rev Cubana Med Trop. 2022;74(1): e1370.
36. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. Hypoxia (Auckl). 2015;3:83-92. <https://doi.org/10.2147/HP.S93413>
37. Seoane A, Bessa X, Balleste B, O'callaghan E, Panadès A, Alameda F, et al. Helicobacter pylori y cáncer gástrico: relación entre el subtipo histológico y la localización del tumor. Gastroenterología Y Hepatología. 2005;28(2):60-4. <https://doi.org/10.1157/13070701>
38. Casazza A, Di Conza G, Wenes M, Finisguerra V, Deschoemaeker S, Mazzzone M. Tumor stroma: a complexity dictated by the hypoxic tumor microenvironment. Oncogene. 2014;33(14):1743-1754. <https://doi.org/10.1038/onc.2013.121>
39. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011;144:646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
40. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal-redux. Cancer Immunol Res 2015;3:1-11. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.CIR-14-0209>
41. Bartels K, Grenz A, Eltzschig HK. Hypoxia and inflammation are two sides of the same coin. Proc Natl Acad Sci USA. 2013;110:18351-2. <https://doi.org/10.1073/pnas.1318345110>
42. King R, Hayes C, Donohoe CL, Dunne MR, Davern M, Donlon NE. Hypoxia and its impact on the tumour microenvironment of gastroesophageal cancers. World J Gastrointest Oncol. 2021;13(5):312-331. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v13.i5.312>
43. Ling FC, Khochfar J, Baldus SE, Brabender J, Drebber U, Bollschweiler E, et al. HIF-1alpha protein expression is associated with the environmental inflammatory reaction in Barrett's metaplasia. Dis Esophagus. 2009;22:694-699. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2009.00957.x>
44. Tang NN, Zhu H, Zhang HJ, Zhang WF, Jin HL, Wang L, et al. HIF-1α induces VE-cadherin expression and modulates vasculogenic mimicry in esophageal carcinoma cells. World J Gastroenterol. 2014;20:17894-904. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17894>

45. Chacaltana A, Rodríguez C, Urday C, Ramon W, Espinoza J, Velarde H, et al. condiciones gástricas preneoplásicas y helicobacter pylori en despistaje endoscópico para cáncer gástrico en población de nivel socioeconómico medio y alto. Rev Gastroenterol Peru. 2009;29(3):218-25.
46. Martínez Leyva L, Montero González T de J, Piñol Jiménez FN, Palomino Besada A, González-Carbajal Pascual M, Días Morejón D. Helicobacter pylori y cáncer gástrico. Rev Cuba Med Mil. 2020;49(4):e966.
47. Baudry N, Danialou G, Boczkowski J, Vicaut E. In vivo study of the effect of systemic hypoxia on leukocyte-endothelium interactions. Am J Respir Crit Care Med. 1998;158(2):477-483.
<https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.2.9701074>
48. Kourembanas S, Bernfield M. Hypoxia and endothelial-smooth muscle cell interactions in the lung. Am J Respir Crit Care Med. 1994;11(4):373-374.
<https://doi.org/10.1165/ajrcmb.11.4.7917305>
49. Michiels C, Arnould T, Remacle J. Endothelial cell responses to hypoxia: initiation of a cascade of cellular interactions. Biochim Biophys Acta. 2000;1497(1):1-10.
[https://doi.org/10.1016/S0167-4889\(00\)00041-0](https://doi.org/10.1016/S0167-4889(00)00041-0)