SECCIÓN: DETERMINANTES SOCIALES DE LA SALUD
DOI: 10.22267/rus.2628s1.10484
ARTÍCULO DE REVISIÓN
REVISTA UNIVERSIDAD Y SALUD

El Modelo de Correa en la carcinogénesis gástrica: Evidencia integradora desde Nariño, Colombia

Correa's Model of gastric carcinogenesis: Integrative evidence from Nariño, Colombia

Modelo de Correa na carcinogênese gástrica: Evidências integrativas de Nariño, Colômbia

RESUMEN

Introducción: El modelo de la cascada de Correa ha sido fundamental para comprender la carcinogénesis gástrica. Parte sustancial de la evidencia que lo sustentó se generó en Nariño, Colombia, una región con contrastes marcados de riesgo. **Objetivo:** Describir y sintetizar el desarrollo del modelo de carcinogénesis gástrica propuesto por Correa a partir de estudios realizados en Nariño, integrando evidencia epidemiológica, histopatológica, experimental y evolutiva, y discutir sus implicaciones para la prevención del cáncer gástrico. **Materiales y métodos:** Artículo de revisión que integra estudios observacionales poblacionales y hospitalarios, evaluaciones histopatológicas seriadas de biopsias gástricas, ensayos clínicos aleatorizados de quimioprevención, estudios moleculares y genéticos de *Helicobacter pylori* y del huésped humano, entre 1960 y 2010 en poblaciones andinas y costeras Nariñenses. **Resultados:** La evidencia acumulada respalda una progresión histopatológica secuencial de lesiones precursoras, con posibilidad de regresión parcial en etapas tempranas. *H. pylori* se identifica como un determinante etiológico mayor del cáncer gástrico no cardial, su efecto está modulado por la dieta, la respuesta inmune, el contexto poblacional, aunque el cáncer gástrico puede presentarse en ausencia de la infección. Su erradicación temprana se asocia con regresión sostenida de lesiones precancerosas. Además, la discordancia evolutiva entre la ancestría humana y los linajes bacterianos se relaciona con mayor inflamación y riesgo de progresión. **Conclusión:** Esta revisión amplía el modelo clásico de Correa al incorporar moduladores ambientales, inmunológicos y evolutivos, propone un marco conceptual integrador que orienta estrategias de prevención y quimioprevención adaptadas a poblaciones de alto riesgo.

Palabras clave: Carcinogénesis gástrica; modelo de Correa; *Helicobacter pylori*; quimioprevención; biología evolutiva. (Fuente: DeCS, Bireme).

Objetivos de desarrollo sostenible: Salud y bienestar. (Fuente: ODS, OMS).

ABSTRACT

Introduction: The Correa cascade model has been fundamental to understanding gastric carcinogenesis. A substantial portion of the evidence supporting its development was generated in Nariño, Colombia, a region characterized by marked contrasts in gastric cancer risk. **Objective:** To describe and synthesize the development of Correa's gastric carcinogenesis model based on studies conducted in Nariño, integrating epidemiological, histopathological, experimental, and evolutionary evidence, and to discuss its implications for gastric cancer prevention. **Materials and methods:** Review article integrating population- and hospital-based observational studies, serial histopathological assessments of gastric biopsies, randomized clinical trials of chemoprevention, molecular and genetic studies of *Helicobacter pylori* and the human host, conducted between 1960 and 2015 in Andean and coastal populations of Nariño. **Results:** The accumulated evidence supports a sequential histopathological progression of precursor lesions, with the possibility of partial regression at early stages. *H. pylori* is identified as a major etiological determinant of non-cardia gastric cancer, whose effect is modulated by diet, immune response, and population context; however, gastric cancer may occur in the absence of infection. Its early eradication is associated with sustained regression of precancerous lesions. In addition, evolutionary discordance between human ancestry and bacterial lineages is associated with greater inflammation and risk of progression. **Conclusion:** This review expands the classical Correa model by incorporating environmental, immunological, and evolutionary modulators and proposes an integrative conceptual framework to guide prevention and chemoprevention strategies tailored to populations at high risk of gastric cancer.

Keywords: Gastric carcinogenesis; Correa model; *Helicobacter pylori*; chemoprevention; evolutionary biology. (Source: DeCS, Bireme).

Sustainable development goals: Good health and well-being. (Source: SDG, WHO).

Luis Eduardo Bravo [1]
Monica L. Quijano-Lievano [2,3]
Pelayo Correa [4]

1. *Emeritus Professor*, Facultad de Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia.
2. Programa de Doctorado en Salud, Universidad del Valle. Cali, Colombia.
3. Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Departamento de Patología, Universidad del Valle. Cali, Colombia.
4. Division of Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Department of Medicine, Vanderbilt University Medical Center. Nashville, Tennessee, Estados Unidos de América. QEPD.

Citación:
Bravo LE, Quijano-Lievano ML, Correa P. El modelo de Correa en la carcinogénesis gástrica: Evidencia integradora desde Nariño, Colombia. Univ. Salud [Internet]. 2026; 28(Suppl 1):e10484. DOI:10.22267/rus.2628s1.10484

Recibido:	Agosto	21 - 2026
Revisado:	Agosto	31 - 2026
Aceptado:	Septiembre	04 - 2026
Publicado:	Octubre	05 - 2026

CC BY NC SA

ISSN: 0124-7107 - ISSN (En línea): 2389-7066
Univ. Salud 2026 - Vol 28 - Suppl 1
https://doi.org/10.22267/rus
https://revistas.udenar.edu.co/index.php/usalud

Agradecimientos:
Este manuscrito se concibió originalmente como un homenaje a Pelayo Correa y al programa científico que desarrolló en torno al estudio de la carcinogénesis gástrica. Los autores agradecen el apoyo constante del Instituto Nacional del Cáncer a través de la subvención para proyectos de investigación P01 CA028842, «Estudios etiológicos del carcinoma gástrico». El profesor Correa no tuvo la oportunidad de leer la versión final del manuscrito.

Fuentes de financiación:
Este trabajo se basa en la investigación llevada a cabo en el marco de la subvención para proyectos del Instituto Nacional del Cáncer P01 CA028842, «Estudios etiológicos del carcinoma gástrico», dirigida originalmente por Pelayo Correa.

Conflicto de interés:
Ninguno declarado.

Declaración de responsabilidad:
Se declara que los autores son responsables del contenido y veracidad de la información.

Consentimiento para la publicación:
Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final para la publicación de la revista.

RESUMO

Introdução: O modelo em Cascata de Correa tem sido fundamental para a compreensão da carcinogênese gástrica. Uma parte substancial das evidências que o sustentam foi gerada em Nariño, Colômbia, uma região com marcantes contrastes de risco. **Objetivo:** Descrever e sintetizar o desenvolvimento do modelo de carcinogênese gástrica proposto por Correa com base em estudos conduzidos em Nariño, integrando evidências epidemiológicas, histopatológicas, experimentais e evolutivas, e discutir suas implicações para a prevenção do câncer gástrico. **Materiais e métodos:** Artigo de revisão que integra estudos observacionais populacionais e hospitalares, avaliações histopatológicas seriadas de biópsias gástricas, ensaios clínicos randomizados de quimioprevenção, estudos moleculares e genéticos do Helicobacter pylori e do hospedeiro humano, entre 1960 e 2010 em populações andinas e costeiras de Nariño. **Resultados:** As evidências acumuladas apoiam uma progressão histopatológica sequencial das lesões precursoras, com possibilidade de regressão parcial nos estágios iniciais. O H. pylori é identificado como um importante determinante etiológico do câncer gástrico não-cárdico; seu efeito é modulado pela dieta, resposta imune e contexto populacional, embora o câncer gástrico possa ocorrer na ausência de infecção. A erradicação precoce está associada à regressão sustentada das lesões pré-cancerosas. Além disso, a discordância evolutiva entre a ancestralidade humana e as linhagens bacterianas está relacionada ao aumento da inflamação e ao risco de progressão. **Conclusão:** Esta revisão expande o modelo clássico de Correa ao incorporar moduladores ambientais, imunológicos e evolutivos, propondo uma estrutura conceitual integrativa que orienta estratégias de prevenção e quimioprevenção adaptadas a populações de alto risco.

Palavras-chave: Carcinogênese gástrica; modelo de Correa; *Helicobacter pylori*; quimioprevenção; biologia do desenvolvimento. (Fonte: DeCS, Bireme).

Objetivos de desenvolvimento sustentável: Saúde e bem-estar. (Fonte: MDS, ONU).

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484

INTRODUCCIÓN

El Registro Poblacional de Cáncer de Cali, el más antiguo de Latinoamérica, señaló en su primera publicación —que cubría los años 1962–1964— al cáncer gástrico como el de mayor incidencia[1]. En ese entonces, aproximadamente dos terceras partes de los habitantes de Cali eran inmigrantes, provenientes de otras regiones de Colombia o del extranjero. El Censo Nacional de 1964, que registraba el lugar de nacimiento de cada habitante, permitió calcular tasas de incidencia específicas para los distintos grupos de inmigrantes.

Los inmigrantes procedentes de Nariño presentaban la tasa más alta de cáncer gástrico, más de tres veces superior a la de los nativos de Cali y cinco veces mayor que la de los nacidos en las costas[2]. Estas diferencias se ilustran en el Panel A de la Figura 1, que muestra las tasas de incidencia de cáncer gástrico según el sitio de nacimiento.

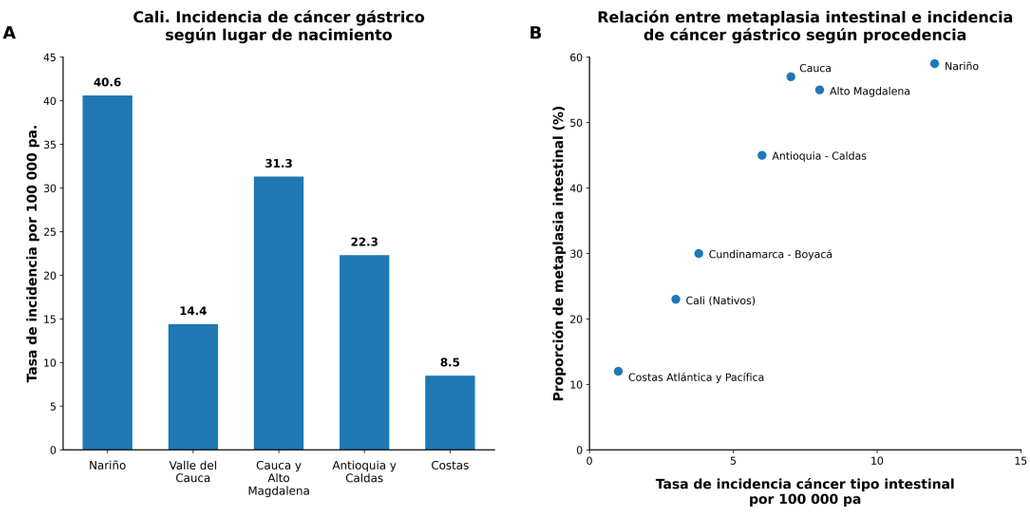


Figura 1. (Panel A). Tasas de incidencia de cáncer gástrico en hombres residentes en Cali según sitio de nacimiento, 1962–1966. **(Panel B).** Relación entre la frecuencia de metaplasia intestinal y la incidencia de cáncer gástrico de tipo intestinal según región de procedencia

Estudios previos, realizados principalmente en Europa, habían establecido una relación entre la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica y el desarrollo del cáncer gástrico. En esa época, más del 30 % de los adultos que morían en Cali eran sometidos a autopsia en el Hospital Universitario, el Hospital San Juan de Dios o los servicios de Medicina Legal. Aprovechando esta circunstancia, se llevó a cabo un estudio detallado para documentar la presencia de metaplasia intestinal en la mucosa gástrica a partir de 1500 autopsias en adultos.

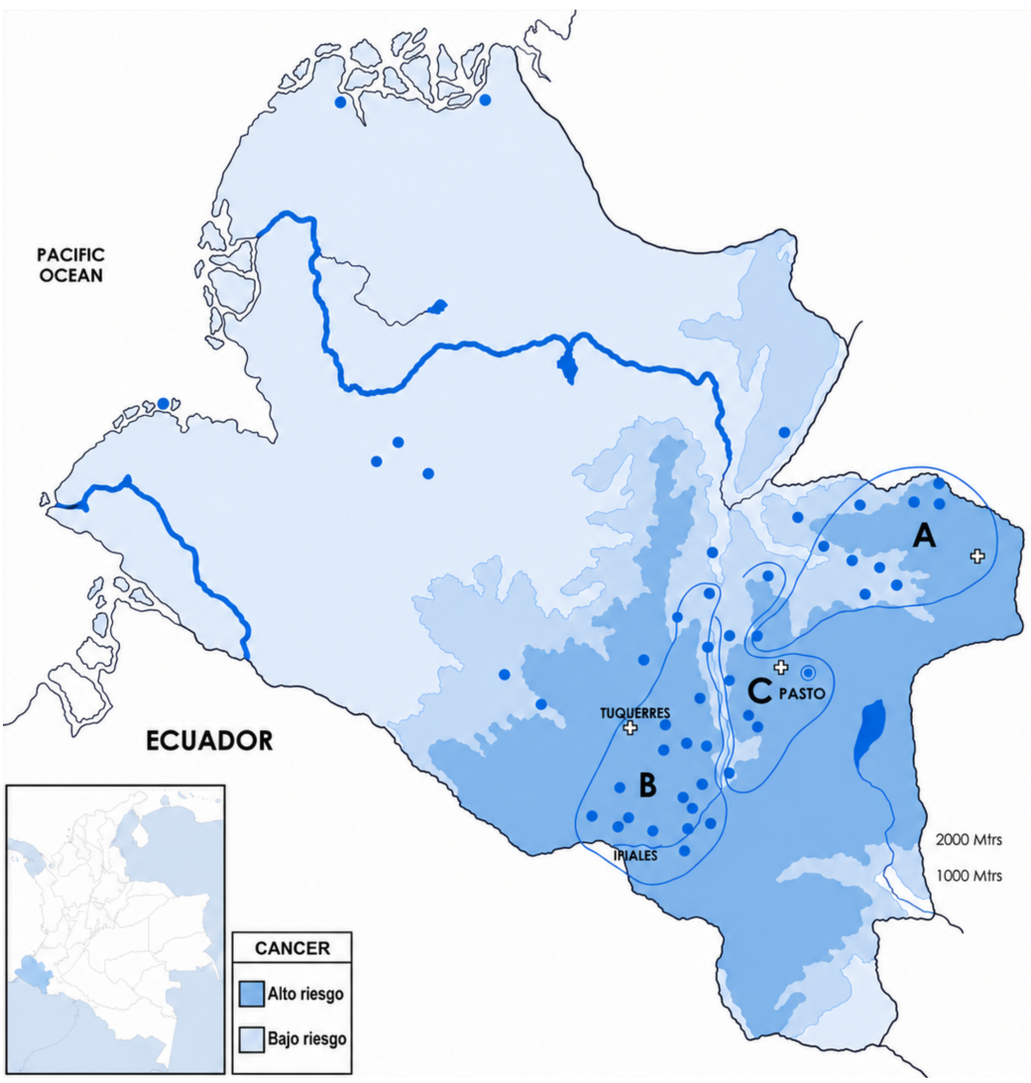
La mayor prevalencia de metaplasia intestinal se encontró en los inmigrantes de Nariño (58 %), nuevamente tres veces superior a la observada en los nativos de Cali (19 %) o en los nacidos en las costas (21 %). Además, la extensión de la metaplasia fue mayor en los inmigrantes de Nariño que en los otros grupos[2]. Esta relación —mayor extensión de metaplasia y mayor incidencia de cáncer gástrico— se aprecia en el Panel B de la Figura 1, donde las regiones con mayor proporción de metaplasia se ubican hacia la derecha del eje X, lo que muestra una asociación positiva entre ambos indicadores.

Estos hallazgos llevaron a los investigadores a concentrar sus estudios en el departamento de Nariño. La base de operaciones se estableció en el Hospital Departamental, gracias a la colaboración de sus directivos. En ese período, prácticamente la totalidad de los casos documentados de cáncer gástrico eran evaluados en hospitales con servicios de rayos X y cirugía, principalmente en el Hospital Departamental de Pasto, el Hospital San Pedro de Pasto y los hospitales generales de Ipiales y Túquerres.

En estos centros se registraron 276 casos de cáncer gástrico entre 1968 y 1972. Al comparar los sitios de nacimiento de los pacientes con cáncer con los de controles sin la enfermedad, obtenidos a partir de los registros de egreso hospitalario, se identificaron dos zonas de alto riesgo: la zona A, al norte del departamento, y la zona B, al sur, separadas por un área de menor riesgo alrededor del río Guáitara. Se registraron muy pocos casos en pacientes nacidos en zonas de menor altitud sobre el nivel del mar, incluida la costa del Pacífico.

Este pronunciado contraste geográfico en el riesgo de cáncer gástrico se ilustra claramente en la Figura 2, donde las zonas andinas de mayor altitud destacan como focos de alta incidencia en comparación con las regiones costeras y de menor elevación.

Figura 2.
Zonas de alto y bajo riesgo de cáncer gástrico en el departamento de Nariño, Colombia



Nota: Las áreas andinas de mayor altitud muestran dos focos principales de riesgo elevado (Zonas A y B), separados por una zona de menor riesgo alrededor del río Guáitara, mientras que las regiones de baja altitud, incluidas las costas del Pacífico, presentan menor incidencia[2,3].

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484

La cascada precancerosa

El paso siguiente en la búsqueda de las causas del cáncer gástrico consistía en comparar personas con cáncer con personas sin la enfermedad (controles). Sin embargo, para obtener datos confiables se requerían centenares de pacientes, lo que resultaba difícil de conseguir. Dada la asociación previamente documentada entre la metaplasia intestinal y el cáncer gástrico, la investigación en Nariño se enfocó en la caracterización de las lesiones precancerosas.

Con este objetivo se realizó inicialmente un examen gastroscópico en 463 residentes de Nariño, llevado a cabo por el Dr. Luis Carlos Burbano. Posteriormente, la encuesta se amplió a un total de 1788 estudios endoscópicos gracias a la vinculación del Dr. Guillermo Zarama como endoscopista.

El estudio detallado de las biopsias gástricas permitió caracterizar las etapas del proceso precanceroso, denominado "la cascada precancerosa". Las lesiones histopatológicas representan una secuencia ordenada de cambios que incluye gastritis crónica activa, atrofia multifocal con pérdida glandular, metaplasia intestinal (completa e incompleta) y displasia[3,4].

De este grupo inicial (cohorte), 1422 pacientes se sometieron a una segunda endoscopia después de un período promedio de cinco años. Esto permitió describir la dinámica del proceso precanceroso, caracterizada por una progresión lenta, con múltiples episodios parciales de progresión hacia lesiones más avanzadas y regresión hacia lesiones menos avanzadas, fenómeno descrito como *steady state*[4].

La tasa de progresión de gastritis no atrófica a gastritis atrófica fue de 7,5 por 100 personas-año, y la de atrofia a metaplasia de por 100 personas-año, ambas superiores a las tasas de regresión de atrofia a gastritis no atrófica[1,5] y de metaplasia a atrofia[3]. En la etapa más avanzada del proceso, la regresión de displasia a metaplasia[4,5] fue mayor que la progresión de metaplasia a displasia[2,6]. Los datos correspondientes a estas etapas avanzadas son menos confiables debido al bajo número de displasias diagnosticadas. Este proceso secuencial fue sintetizado en un modelo histopatológico, conocido como la "Cascada de Correa", que se presenta en la Figura 3.

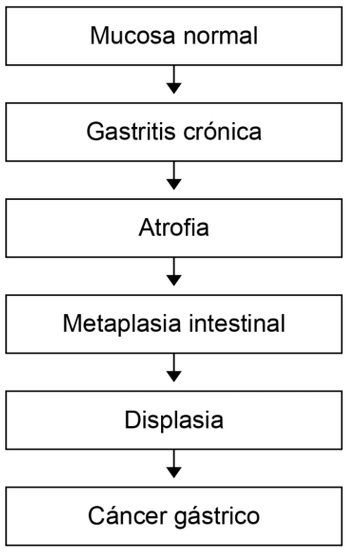


Figura 3.
Modelo precanceroso gástrico "Cascada de Correa"

Nota: Secuencia histopatológica propuesta por Correa que describe la transición ordenada desde la mucosa gástrica normal hacia gastritis crónica, atrofia glandular, metaplasia intestinal completa, metaplasia intestinal incompleta y, finalmente, displasia. Este modelo ilustra la progresión lenta y acumulativa del proceso precanceroso y constituye la base conceptual para comprender la carcinogénesis gástrica asociada a *Helicobacter pylori*[6].

Paralelamente, se evaluaron factores biológicos que pudieran modular el proceso precanceroso. Entre ellos, la vitamina C, conocida por su capacidad de inhibir la formación endógena de compuestos nitrosados. Las concentraciones de vitamina C en jugo gástrico y en plasma mostraron un descenso progresivo a lo largo de las distintas etapas de la cascada precancerosa, desde la mucosa normal hasta la displasia, así como una disminución progresiva de la relación jugo gástrico/plasma, lo que sugiere una pérdida gradual de mecanismos protectores a medida que avanzaba el proceso.

Dieta

Antes de establecerse la conexión entre *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico, los estudios epidemiológicos habían señalado que ciertas características de la dieta influyen en el desarrollo de esta neoplasia. Las poblaciones con alto riesgo de cáncer gástrico compartían dos características principales: un consumo excesivo de sal y un bajo consumo de frutas y vegetales frescos no procesados.

Las encuestas dietéticas realizadas entre 1968 y 1972 corroboraron estos hallazgos en la población de Nariño[7]. Por ejemplo, el consumo de lechuga fue del 36 % en las zonas de alto riesgo y del 55,7 % en las zonas de bajo riesgo. Incluso dentro de las zonas generales de alto riesgo, la encuesta epidemiológica mostró diferencias entre poblaciones: municipios como Guaitarilla presentaban un riesgo mayor que otros como Guachucal, donde el consumo de frutas, como la naranja, era más frecuente.

En las zonas de alto riesgo, la carne se salaba con mayor frecuencia para su conservación y se añadía sal a las comidas servidas en la mesa. Se estimó que estas poblaciones consumían en promedio 24 gramos de sal por persona al día. En otros países, como Japón y Bélgica, campañas de salud pública lograron reducir el consumo diario de sal de aproximadamente 24 gramos a 11 gramos por persona.

Helicobacter pylori

En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), dependiente de la Organización Mundial de la Salud, clasificó la infección por *Helicobacter pylori* como una causa primaria del cáncer gástrico.

En Nariño, mediante la prueba de aliento con urea marcada con carbono 13, se documentó que la infección podía iniciarse en los primeros meses de vida y que alcanzaba una prevalencia del 50 % a los dos años y cercana al 90 % a los nueve años de edad. En adultos, estudios serológicos mostraron que la infección se mantiene en más del 90 % de las personas durante toda la vida. Investigaciones sobre los mecanismos de transmisión en la población del municipio de Aldana concluyeron que la infección inicial estaba relacionada con la presencia de hermanos mayores infectados en el hogar[5].

En la zona de alto riesgo de Nariño, la infección por *Helicobacter pylori* en adultos conduce con frecuencia a gastritis atrófica multifocal, una lesión que incrementa el riesgo de cáncer gástrico. En contraste, en otras poblaciones donde la infección se asocia principalmente con úlcera péptica duodenal, el tipo de gastritis inducida es no atrófica y no se asocia con un mayor riesgo de cáncer.

Las consecuencias de la infección en la infancia son menos conocidas y continúan siendo objeto de estudio. En este contexto, se ha observado que la gastritis inducida por *Helicobacter pylori* en niños es mucho más grave en Nariño que en Nueva Orleans, una región de bajo riesgo de cáncer gástrico[8].

Montaña versus costa

Encuestas previas habían demostrado que el riesgo de cáncer gástrico y de lesiones precancerosas es menor en Tumaco que en la zona andina de Nariño. La primera hipótesis para explicar esta diferencia planteaba una menor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en la costa.

Para evaluar esta hipótesis, se incorporó a la investigación el equipo del Centro de Estudios de Salud de la Universidad de Nariño (CESUN), bajo la dirección de la profesora María Clara Yépez. Las encuestas realizadas mediante prueba de aliento demostraron, de manera inesperada, que la infección por *Helicobacter pylori* es tan prevalente y comienza tan tempranamente en Tumaco como en la zona andina[9].

Este fenómeno —alta prevalencia de infección acompañada de bajo riesgo de cáncer— ha sido descrito en otros países y se conoce como "el enigma africano". El estudio de los factores de virulencia de la bacteria mostró que estos son más frecuentes en las cepas aisladas en la zona andina que en las de Tumaco. El genotipo *CagA* positivo se encontró en el 90 % de las cepas de la zona andina, en comparación con el 81 % en pacientes de Tumaco. El genotipo *VacA* s1 se observó en el 93,2 % en la zona andina y en el 83,7 % en Tumaco, y el *VacA* m1 en el 83,3 % y 70,2 %, respectivamente[10].

Aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas, posiblemente no explican por sí solas las marcadas diferencias en el riesgo de cáncer gástrico entre ambas poblaciones.

Parasitismo intestinal

Observaciones epidemiológicas y experimentales han descrito un posible efecto protector de la helmintiasis frente al desarrollo del cáncer gástrico. Este efecto se atribuye a que la infección por helmintos induce una respuesta inmunológica de tipo Th2, también denominada alérgica o antiinflamatoria, mientras que la infección por *Helicobacter pylori* induce predominantemente una respuesta proinflamatoria de tipo Th1.

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484

Una encuesta sobre parasitismo intestinal en niños de Tumaco y de la zona andina reveló que el parasitismo intestinal, en particular la helmintiasis, es significativamente más prevalente en la costa (85%) que en la zona andina (30 %).

La inmunoglobulina IgE, marcador de una respuesta inmunológica de tipo alérgico, se encontró siete veces más elevada en el suero de niños de la costa que en los de la zona andina[11]. Esta diferencia se ilustra en la Figura 4, que compara los niveles séricos de IgE total en niños y adultos de zonas andinas de alto riesgo y zonas costeras de bajo riesgo.

A *Helicobacter pylori* **y virulencia bacteriana**

Factor	Pasto (%)	Tumaco (%)
Helicobacter pylori	Alta	Alta
*cagA**	90.4	81.1
vacA s1*	93.2	83.7
vacA m1*	83.3	70.2

* Valor $p < 0.05$

B **Parasitismo intestinal y respuesta inmunológica**

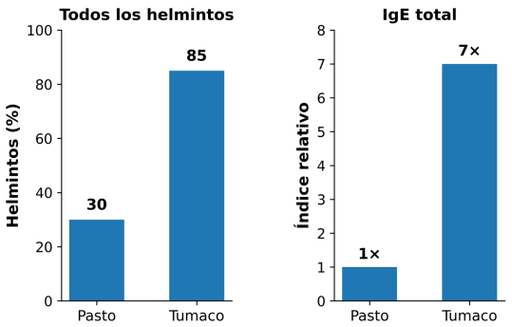


Figura 4.
Helicobacter pylori, virulencia bacteriana y respuesta inmunológica en poblaciones de montaña y costa de Nariño

Nota. **Panel A.** La infección por *H. pylori* es alta tanto en Pasto (montaña) como en Tumaco (costa), pero los factores de virulencia bacteriana *cagA*, *vacA* s1 y *vacA* m1 son más frecuentes en Pasto. **Panel B.** En contraste, el parasitismo intestinal es mayor en Tumaco (85% vs. 30%), acompañado de niveles de IgE total aproximadamente siete veces mayores que en Pasto. En conjunto, los paneles ilustran diferencias en la virulencia de *H. pylori* y en el contexto inmunológico del huésped entre las poblaciones de montaña y costa. $p < 0.05$ para las comparaciones señaladas con asterisco.

Los hallazgos anteriores no excluyen la participación de otros factores que puedan explicar el diferente desenlace de la infección por *Helicobacter pylori* en la costa y en la montaña. Entre ellos, la dieta continúa siendo de especial interés. En la costa se consume abundantemente pescado fresco, rico en ácidos grasos omega-3, conocidos por sus propiedades antioxidantes y antineoplásicas. Asimismo, es necesario explorar la susceptibilidad genética al cáncer gástrico. El polimorfismo −511T del gen de la interleucina-1β (IL-1β) es particularmente frecuente en la población de alto riesgo de Nariño y requiere un estudio más detallado, junto con la identificación de otros posibles factores de susceptibilidad.

Quimioprevención de lesiones precursoras de cáncer gástrico

Aunque las tasas de incidencia de cáncer gástrico han venido disminuyendo[1,2], estimaciones recientes indican que este continúa siendo el cuarto tipo de cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial[6]. Entre los factores etiológicos, la alta ingesta de sal ha sido considerada un factor causal importante[3], mientras que una ingesta adecuada de frutas y vegetales frescos se asocia con una disminución del riesgo[4,7]. Actualmente se acepta que la infección por *Helicobacter pylori* desempeña un papel causal prominente[5].

La infección por *H. pylori* se adquiere en la niñez y persiste durante décadas si no es tratada con antibióticos[8]. El desenlace clínico de la infección es variable[9]. En la mayoría de los individuos es

asintomática; los pacientes sintomáticos suelen agruparse en dos categorías: gastritis no atrófica y gastritis atrófica multifocal. La primera se localiza principalmente en el antro, se asocia con hiperacidez y úlcera duodenal, y no conlleva un incremento en el riesgo de cáncer gástrico[10]. En la segunda, la gastritis crónica compromete el antro y el cuerpo en múltiples focos caracterizados por pérdida glandular (atrofia), usualmente seguida por su reemplazo por glándulas con fenotipo intestinal (metaplasia intestinal).

Antes del desarrollo de la neoplasia se observa una serie de cambios secuenciales en la mucosa gástrica (Figura 3)[11]. Cada una de estas lesiones ha sido bien caracterizada y puede presentarse con distintos grados de severidad. En las etapas iniciales, la metaplasia muestra un fenotipo similar al del intestino delgado y se denomina tipo I o completa[12]. En etapas más avanzadas, las células metaplásicas adquieren un fenotipo colónico, denominado tipo III o incompleto, el cual se asocia con un mayor riesgo de cáncer gástrico que la metaplasia completa[13]. En general, el proceso precanceroso progresa lentamente hacia lesiones más avanzadas; sin embargo, en determinadas circunstancias se observa regresión hacia estadios menos avanzados[14].

El enfoque de estudios posteriores se orientó a la hipótesis de que el estrés oxidativo constituye un mecanismo crucial en la cadena de eventos preneoplásicos[15]. La infección por *H. pylori* induce inflamación de la mucosa gástrica, con aumento de la expresión de la sintetasa inducible de óxido nítrico (iNOS) y de la producción de óxido nítrico[16,17]. Las enzimas antioxidantes, como la catalasa y la superóxido dismutasa, pueden prevenir el daño celular inducido por el estrés oxidativo. En consecuencia, fuerzas opuestas de oxidación y antioxidación interactúan para inducir o prevenir la transformación neoplásica.

Las cepas de *H. pylori* presentan un alto grado de diversidad genética. Dos genes bacterianos, *cagA* y *vacA*, son determinantes importantes de la virulencia. La presencia del gen *cagA* se asocia con una respuesta proinflamatoria más intensa y con mayor estrés oxidativo en la mucosa gástrica[11], y los genotipos *cagA* positivos predominan en pacientes con cáncer gástrico. Variantes del gen *vacA*, en particular los genotipos s1 y m1, también se relacionan con un mayor riesgo de cáncer[18].

Por su parte, los polimorfismos humanos asociados con incremento del riesgo de cáncer gástrico se relacionan con citocinas expresadas durante el proceso inflamatorio, incluyendo interleucina-1β y su receptor antagonista, interleucina-10 y factor de necrosis tumoral-α[19]. La combinación de genotipos bacterianos altamente virulentos con polimorfismos del huésped de alto riesgo, de perfil proinflamatorio, resulta en un marcado incremento del riesgo de cáncer gástrico[20]. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de identificar, dentro de la población general, sujetos con alto riesgo de desarrollar esta neoplasia.

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484

Ensayo clínico de quimioprevención

Diversos ensayos clínicos han mostrado una reducción en la progresión de las lesiones preneoplásicas tras la erradicación de *H. pylori*[14,21]. En China, un ensayo clínico demostró una reducción de la mortalidad por cáncer gástrico en sujetos con gastritis no atrófica que recibieron suplementos antioxidantes[22].

En el Hospital Departamental de Nariño se llevó a cabo un ensayo clínico para evaluar el efecto del tratamiento anti-*H. pylori* y de la suplementación dietética con antioxidantes[22]. Se reclutaron 630 sujetos en Pasto y Túquerres, hombres y mujeres entre 29 y 69 años de edad. A todos se les obtuvo historia médica, muestras de sangre, examen físico y endoscopia gastrointestinal superior con toma de biopsias gástricas. Los participantes con diagnóstico histológico de gastritis atrófica, con o sin metaplasia intestinal, y displasia, que por lo demás gozaban de buen estado de salud, fueron asignados aleatoriamente a uno de ocho regímenes de tratamiento en un diseño estratificado y doble ciego (Figura 5).

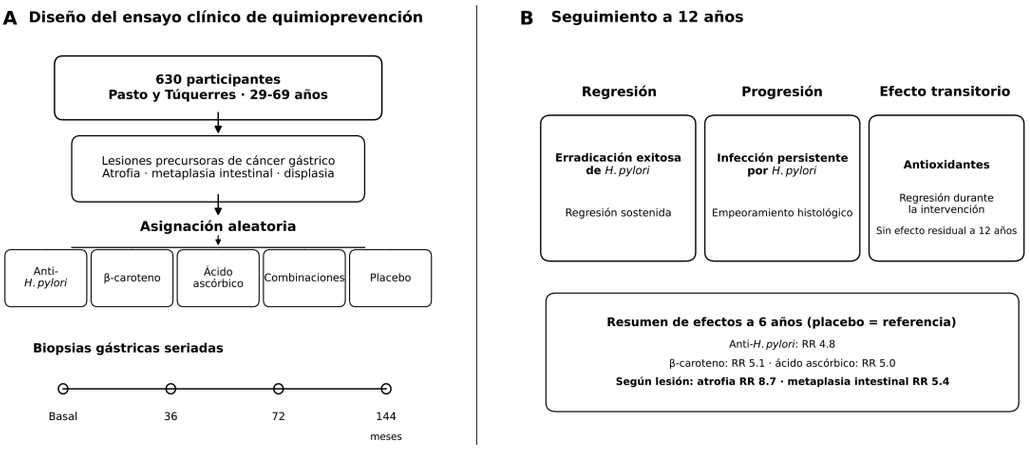


Figura 5.
Diseño del ensayo clínico de quimioprevención y seguimiento de 12 años

Nota. Panel A. Asignación aleatoria de 630 participantes con lesiones precursoras del cáncer gástrico a tratamiento contra *H. pylori*, β-caroteno, ácido ascórbico, combinaciones de estas intervenciones o placebo, con biopsias gástricas seriadas. **Panel B.** Clasificación de los resultados durante el seguimiento y resumen de los efectos observados a los 6 años, utilizando el placebo como grupo de referencia. RR: riesgo relativo[12].

La asignación a β-caroteno (30 mg una vez al día), ácido ascórbico (1 g dos veces al día) y sus respectivos placebos se realizó utilizando formulaciones idénticas suministradas por Hoffmann-La Roche. Tras un intento inicial infructuoso de erradicación con amoxicilina y furazolidona, se adoptó un esquema de triple terapia basado en bismuto, administrando durante 14 días amoxicilina (500 mg tres veces al día), metronidazol (375 mg tres veces al día) y subsalicilato de bismuto (524 mg tres veces al día). Al momento del reclutamiento, la prevalencia de infección por *H. pylori* en la población de estudio era del 95 %.

Las biopsias gástricas se recolectaron en línea de base y a los 36, 72 y 144 meses de seguimiento. En cada evaluación se obtuvieron cuatro biopsias de localizaciones estandarizadas del antro y del cuerpo gástrico. La progresión o regresión de la enfermedad se evaluó comparando los hallazgos histológicos antes y después de la intervención.

A los seis años de seguimiento se observó que la erradicación de la infección y la suplementación dietética con β-caroteno, ácido

ascórbico o ambos agentes produjeron una regresión significativa de las lesiones en comparación con el placebo (RR 5,1; IC95 %: 1,7–15,0). No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos de tratamiento, ni efectos aditivos al combinar la erradicación de H. pylori con la suplementación antioxidante.

La erradicación de *H. pylori* se asoció con regresión significativa de las lesiones, con un riesgo relativo de 8,7 (IC95 %: 2,7–28,0) en pacientes con atrofia y de 5,4 (IC95 %: 1,7–17,6) en aquellos con metaplasia intestinal. Estos resultados respaldan la hipótesis de que el estrés oxidativo representa una vía final común en la carcinogénesis gástrica inducida por *H. pylori*.

Tras la suspensión de los antioxidantes, la cohorte continuó en observación sin intervención adicional. A los 12 años de seguimiento se documentó un efecto fuerte y sostenido de la erradicación de H. pylori sobre la curación de las lesiones precursoras. La tasa de regresión fue proporcional al cuadrado del tiempo que el paciente permaneció libre de infección, con un efecto acumulativo: cuanto mayor fue el tiempo sin infección, más rápido y sostenido fue el proceso de curación, particularmente en sujetos con lesiones menos avanzadas al inicio del estudio (Figura 5).

En contraste, los sujetos con infección persistente por *H. pylori* mostraron empeoramiento del puntaje histológico al final del seguimiento. El efecto beneficioso de los antioxidantes observado en los primeros seis años desapareció tras su suspensión y no se detectó efecto residual posteriormente.

La evolución de los pacientes infectados varió según hubieran recibido o no tratamiento antibacteriano. Aquellos que nunca recibieron antibióticos presentaron un incremento promedio de 0,18 en el puntaje histológico respecto a la línea de base[5,6]. En contraste, quienes recibieron tratamiento anti-*H. pylori* pero permanecieron infectados mostraron una disminución promedio de 0,19 en comparación con su puntaje basal. Una posible explicación es la supervivencia selectiva de cepas menos virulentas tras el tratamiento antibiótico.

Se ha documentado que muchos pacientes albergan múltiples genotipos de *H. pylori*, las cepas que sobreviven al tratamiento tienden a ser menos virulentas, con mayor prevalencia de genotipos *cagA* negativos y *vacA* s2m2.

Estos hallazgos no solo profundizaron la comprensión de la dinámica entre H. pylori, la virulencia bacteriana y la respuesta del huésped, sino que consolidaron el modelo de carcinogénesis gástrica que había guiado décadas de investigación (Figura 6). Fue en este punto de avances significativos cuando la trayectoria científica del profesor Pelayo Correa enfrentó un giro inesperado que pondría a prueba la continuidad de este programa de investigación.

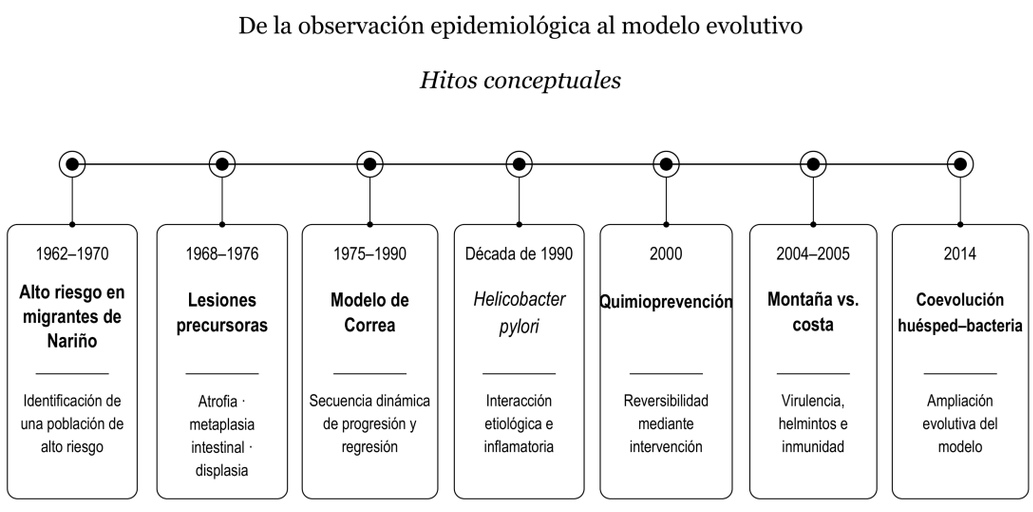


Figura 6.
De la observación epidemiológica al modelo evolutivo de la carcinogénesis gástrica

Nota: Panel A. Diseño del ensayo clínico de quimioprevención realizado en Pasto y Túquerres, que trasladó las observaciones epidemiológicas sobre las lesiones precursoras del cáncer gástrico a una intervención experimental sobre *Helicobacter pylori* y antioxidantes, con seguimiento histológico seriado. **Panel B.** El seguimiento a 12 años mostró que la erradicación exitosa de *H. pylori* se asoció con regresión sostenida de las lesiones, mientras que la infección persistente se relacionó con progresión histológica; el efecto de los antioxidantes fue transitorio y no persistió a largo plazo. En conjunto, estos hallazgos contribuyeron a consolidar un modelo dinámico y evolutivo de la carcinogénesis gástrica, en el que la progresión y la regresión de las lesiones dependen de exposiciones modificables a lo largo del tiempo.

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484

Ampliación del modelo de Correa a la luz de la biología evolutiva

El trabajo interdisciplinario que revitalizó la propuesta original de Correa permitió dilucidar mecanismos clave del daño oxidativo inducido por *Helicobacter pylori* y condujo a un hallazgo fundamental: la ruptura abrupta de la coevolución entre la bacteria y el ser humano puede constituir un factor de riesgo más determinante que la propia virulencia bacteriana. Esta perspectiva evolutiva amplía el modelo histopatológico original —la cascada de Correa— y proporciona un marco integrador capaz de vincular ancestralidad, inflamación crónica y riesgo de cáncer gástrico.

Como se muestra en la Figura 7A, la correspondencia o discordancia entre la ancestría humana y los linajes bacterianos modula la intensidad del daño gástrico. La coevolución estable, como la observada entre poblaciones africanas y el linaje bacteriano hpAfrica1, se asocia con interacciones huésped–patógeno relativamente equilibradas, posiblemente como resultado de un proceso prolongado de adaptación recíproca. La compatibilidad evolutiva podría contribuir a regular la respuesta inflamatoria y a limitar el daño tisular persistente. En contraste, la discordancia evolutiva —por ejemplo, entre poblaciones con ancestría amerindia y linajes bacterianos europeos— favorece una respuesta inflamatoria más intensa y sostenida, con mayor riesgo de progresión a lo largo de la cascada precancerosa. Como se sintetiza en la Figura 7B, estas relaciones permiten distinguir entre procesos de coevolución histórica, discordancia evolutiva y asociaciones recientes no coevolutivas, cuyas diferencias podrían contribuir a explicar la variabilidad poblacional observada en el riesgo de cáncer gástrico.

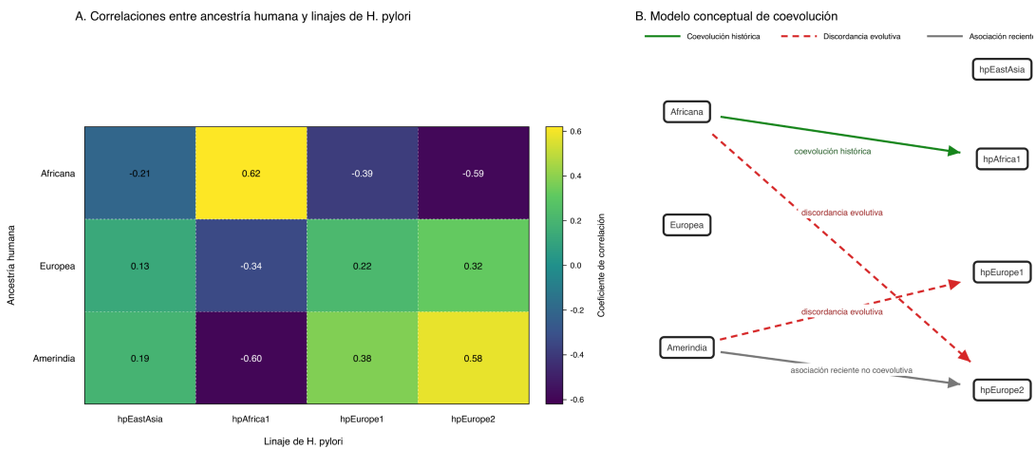


Figura 7.
Asociación entre la ascendencia humana y los linajes de *Helicobacter pylori*

Nota: Panel A. Mapa de calor de los coeficientes de correlación entre los componentes de la ascendencia humana y los linajes bacterianos analizados. Los valores positivos y negativos indican asociaciones directas e inversas, respectivamente. **Panel B.** Modelo conceptual de las relaciones propuestas entre la ascendencia humana y los linajes de *H. pylori*. La flecha verde representa la coevolución histórica; las flechas rojas discontinuas, la discordancia evolutiva; y la flecha gris, una asociación reciente no coevolucionada[16].

CONCLUSIONES

Las intervenciones dirigidas a la prevención del cáncer gástrico suelen requerir largos períodos de seguimiento, ya que muchos de sus efectos —en particular aquellos mediados por la respuesta del huésped— se manifiestan de forma gradual y pueden no ser detectables en estudios de corta duración. Los beneficios de la suplementación con antioxidantes parecen limitarse al período de consumo, y la eficacia de cualquier intervención depende en gran medida del estadio inicial de la lesión precancerosa: cuanto más temprana sea la intervención, mayor será su potencial impacto.

La comprensión contemporánea de las interacciones entre el huésped y *Helicobacter pylori*, y en particular el reconocimiento de la ruptura de la coevolución como un determinante relevante de inflamación y progresión, permite replantear los enfoques preventivos desde una perspectiva más contextual y biológicamente informada. En este marco, resulta clave avanzar hacia herramientas diagnósticas rápidas, accesibles y de bajo costo que permitan identificar genotipos bacterianos y características del huésped asociadas con mayor riesgo, con el fin de orientar la tamización y priorizar intervenciones diferenciadas. Estas pueden incluir la erradicación selectiva de *H. pylori*, el uso racional de antioxidantes y un seguimiento endoscópico focalizado en individuos con mayor riesgo biológico.

Reconocimientos y trascendencia de la obra

Tras una trayectoria científica de amplio impacto, el profesor Pelayo Correa se retiró en 2015 de la Universidad de Vanderbilt. Por esta razón, la institución realizó un encuentro académico en el que colaboradores e investigadores de distintas regiones de América revisaron y discutieron los principales aportes de su trabajo y su influencia en la epidemiología y la comprensión biológica del cáncer gástrico.

En 2016, la Universidad del Valle le confirió la distinción de *Doctor Honoris Causa* en Salud, en reconocimiento a la relevancia de su obra científica en Colombia y su contribución al estudio del cáncer gástrico en poblaciones de alto riesgo. Estos reconocimientos reflejan el impacto de una trayectoria que no solo amplió la comprensión de la carcinogénesis gástrica, sino que también contribuyó de manera decisiva a la epidemiología del cáncer gástrico a escala global, consolidando un enfoque de investigación integrador que articula la patología, la epidemiología, la biología molecular, la microbiología y la biología evolutiva.

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484

REFERENCIAS

1. Correa P, Llanos G. Morbidity and mortality from cancer in Cali, Colombia. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1966 [citado 2025 Dic 21]; 36(4):717-745. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5935516
2. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and Intestinal Metaplasia of the Stomach in Colombian Migrants. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1970 Feb 1 [citado 2025 Dic 21]; 44(2):297-306. DOI: 10.1093/jnci/44.2.297
3. Haenszel W, Correa P, Cuello C, Guzman N, Burbano L, Lores H, et al. Gastric cancer in Colombia. II. Case-control epidemiologic study of precursor lesions. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1976 [citado 2025 Dic 21]; 57(5):1021-1026. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1003538
4. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Zavala D, Fontham E, Zarama G, et al. Gastric precancerous process in a high risk population: cohort follow-up. Cancer Res [Internet]. 1990 Ago 1; 50(15):4737-4740
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 61. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori, IARC Publications editor. IARC; 1994 [citado 2025 Dic 21]. Disponible en: https://publications.iarc.who.int/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Schistosomes-Liver-Flukes-And-Em-Helicobacter-Pylori-Em--1994
6. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. Lancet [Internet]. 1975 Jul 12 [citado 2025 Dic 21]; 2(7924):58-60. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/49653
7. Cuello C, Correa P, Haenszel W, Gordillo G, Brown C, Archer M, et al. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1976 [citado 2025 Dic 21]; 57(5):1015-1020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1003537
8. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med [Internet]. 2001 Sep 13 [citado 2025 Dic 21]; 345(11):784-789. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556297
9. Camargo MC, Yepez MC, Ceron C, Guerrero N, Bravo LE, Correa P, et al. Age at acquisition of Helicobacter pylori infection: comparison of two areas with contrasting risk of gastric cancer. Helicobacter [Internet]. 2004 [citado 2025 Dic 21]; 9(3):262-270. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15165263
10. Pignatelli B, Bancel B, Estève J, Malaveille C, Calmels S, Correa P, et al. Inducible nitric oxide synthase, anti-oxidant enzymes and Helicobacter pylori infection in gastritis and gastric precancerous lesions in humans. Eur J Cancer Prev [Internet]. 1998 [citado 2025 Dic 21]; 7(6):439-447. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9926291
11. Li CQ, Pignatelli B, Ohshima H. Increased oxidative and nitrative stress in human stomach associated with cagA+ Helicobacter pylori infection and inflammation. Dig Dis Sci [Internet]. 2001 [citado 2025 Dic 21]; 46(4):836-844. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11330421
12. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2000 Dic 6 [citado 2025 Dic 21]; 92(23):1881-1888. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11106679
13. Sung JJY, Lin SR, Ching JYL, Zhou LY, To KF, Wang RT, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after-cure of H. pylori Infection: A prospective, randomized study. Gastroenterology [Internet]. 2000 [citado 2025 Dic 21]; 119(1):7-14. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889149
14. Wong B, Lam S, Wong R, Feng R, Zheng T, Yuen S, et al. Conference Paper: Eradication of Helicobacter pylori infection significantly slows down the progression of precancerous lesions in high risk population: a 5-year prospective randomized study. WB Saunders Co; 2002. Disponible en: http://www.elsevier.com/locate/gastro

15. Whary MT, Sundina N, Bravo LE, Correa P, Quinones F, Caro F, et al. Intestinal helminthiasis in Colombian children promotes a Th2 response to Helicobacter pylori: possible implications for gastric carcinogenesis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet]. 2005 Jun [citado 2025 Dic 21]; 14(6):1464-1469. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15941957
16. Kodaman N, Pazos A, Schneider BG, Blanca Piazuelo M, Mera R, Sobota RS, et al. Human and Helicobacter pylori coevolution shapes the risk of gastric disease. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2014 Ene 28 [citado 2025 Dic 21]; 111(4):1455-1460. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24474772
17. Correa P, Miller M, Mannick E. Oxidative damage during the gastric precancerous process. En: Eiichi T, editor. Molecular Pathology of Gastroenterological Cancer. 1st edition. Tokio (JPN): Springer Japan; 1997. p. 23-29. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-4-431-65915-0_3
18. Parsonnet J, Friedman GD, Orentreich N, Vogelman H. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative Helicobacter pylori infection. Gut [Internet]. 1997 [citado 2025 Dic 21]; 40(3):297-301. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9135515
19. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Gastroenterology [Internet]. 2003 May 1 [citado 2025 Dic 21]; 124(5):1193-1201. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730860
20. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2002 Nov 20 [citado 2025 Dic 21]; 94(22):1680-1687. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12441323
21. Sung JJY, Lin SR, Ching JYL, Zhou LY, To KF, Wang R Ten, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after-cure of H. pylori Infection: A prospective, randomized study. Gastroenterology [Internet]. 2000 [citado 2025 Dic 21]; 119(1):7-14. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10889149
22. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. J Natl Cancer Inst [Internet]. 1993 Sep 15 [citado 2025 Dic 21]; 85(18):1483-1491. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8360931

https://doi.org/10.22267/rus.2628s1.10484