

ESTUDIO DE LA ETIOLOGIA DEL CANCER GASTRICO I. EPIDEMIOLOGIA DE CANCER Y LESIONES PRECANCEROSAS¹

Pelayo Correa, M. D. y Carlos Cuello, M. D.

EXTRACTO

Se presentan los resultados de los estudios epidemiológicos y patológicos del cáncer del estómago en Colombia. Se demuestran los siguientes hechos: una gran variabilidad en el riesgo para sufrir la enfermedad en los diferentes grupos socio-culturales colombianos, con un exceso de la frecuencia en las poblaciones de Nariño, Cauca y Alto Magdalena. Una situación similar se presenta en el Departamento de Nariño donde existen áreas de riesgo relativo alto, intermedio y bajo. Se encontró una correlación entre el riesgo de cáncer gástrico y la prevalencia de metaplasia intestinal en las poblaciones y una asociación significativa entre la última y el carcinoma de tipo intestinal. En la zona de riesgo alto de Nariño a la edad de 25 años, ya 75% de la población presenta lesiones gástricas de algún tipo y atrofia en el 50%. Se concluye que la gastritis, la úlcera gástrica y el cáncer del estómago parecen formar parte de un complejo clínico-patológico con una etiología común.

INTRODUCCION

En este estudio de la etiología del cáncer gástrico se ha seguido en líneas generales un enfoque epidemiológico pues se ha basado esencialmente en observaciones del fenómeno neoplásico en la población colombiana. Durante estas investigaciones, sin embargo, se ha complementado la técnica puramente epidemiológica con las ciencias del laboratorio, sobre todo la histopatología, la química y la bacteriología. La estrategia de los estudios epidemiológicos que tiene como punto de partida la distribución de la enfermedad en la población, paulatinamente va circunscribiendo el campo de búsqueda de factores etiológicos al concentrar la investigación en grupos de población cada vez con riesgo más alto. Esto se ha logrado no solo identificando poblaciones de máximo riesgo en Colombia sino también los tipos histológicos de tumores que forman el exceso en dicha población. Se ha procurado resolver los problemas que surgen del largo período de incubación del cáncer gástrico, generalmente mayor de 30 años, identificando y estudiando las lesiones precursoras de cáncer mediante técnicas de epidemiología descriptiva y analítica. Los hallazgos en estos campos han conducido a estudios del ambiente donde habitan las poblaciones de alto riesgo, las cuales permiten formular una hipótesis causal que es está investigando en la actualidad en pacientes con lesiones pre-cancerosas. Los

1. Investigación auspiciada por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos. Contrato No. N01-CP-33286, y la División de Salud de la Universidad del Valle, Cali, Colombia y la Fundación para la Educación Superior, Cali, Colombia.

2. Profesor, Departamento de Patología, División de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

capítulos de este trabajo corresponden aproximadamente a la evolución cronológica de los estudios.

1. Incidencia y mortalidad por cáncer gástrico en Colombia.
2. Tipos histológicos
3. Lesiones pre-cancerosas: a) Epidemiología descriptiva; b) Historia natural.
4. Epidemiología analítica de lesiones pre-cancerosas (estudio de casos y controles).
5. Estudios ambientales
6. Estudios bacteriológicos
7. Resultados preliminares de los estudios de prueba de la hipótesis.

1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Las bien conocidas deficiencias de las estadísticas oficiales de mortalidad se superaron gracias al trabajo de Puffer y Griffith¹ o Estudio Internacional de Mortalidad (EIM) coordinado por la Organización Panamericana de la Salud y al de Correa y Llanos² o Registro de Cáncer de Cali (RCC).

Los resultados de estos estudios se presentan en el Cuadro 1, donde las tasas de incidencia se ajustaron a la población "mundial" de Segi y las de mortalidad a la población de 15 a 74 años de las ciudades estudiadas. Se ve cómo el cáncer gástrico es el de mayor incidencia y el que causa mayor mortalidad en hombres de Cali. En mujeres, es el segundo en mortalidad y el cuarto en incidencia. El EIM¹ también se llevó a cabo en Bogotá y calculó para dicha ciudad tasas (ajustadas a la población de doce ciudades) de 45.2 por 100.000 para hombres y 38.4 por 100.000 para mujeres. De estas cifras resulta claro que el cáncer gástrico es uno de los principales problemas médicos de Colombia. En la Figura 1 se compara la incidencia y mortalidad por cáncer en Cali con las cifras correspondientes de otros países. Se observa cómo solo el Japón tiene un exceso claro de mortalidad por cáncer gástrico comparable con Cali. Las tasas colombianas son 4 veces mayores que las de algunas poblaciones representadas en la gráfica.

La tradición entre los médicos colombianos, expresada en la actividad docente por mucho tiempo, ha transmitido el concepto de que las enfermedades gástricas crónicas, especialmente la úlcera péptica y el cáncer, son raras en la costa Atlántica del país. Según la encuesta especial de morbilidad por cáncer en Cartagena³, se encontró que la tasa de incidencia, ajustada por edad, para cáncer gástrico era de 12.2 por 100.000 para hombres y 3.5 para mujeres, cifras muy inferiores a las de Cali y Bogotá. Así quedó comprobado que hay grandes diferencias en la frecuencia de cáncer

Cuadro 1. Tasas de Incidencia y Mortalidad, Ajustadas por Edad, por 100.000 Habitantes, Cali, 1963

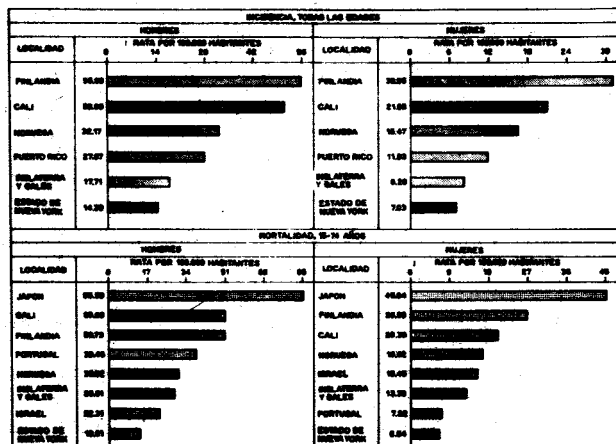


Figura 1. Parte superior. Tasas de incidencia para cáncer gástrico en Cali comparada con las de otras poblaciones, ajustada a la población de Segi. Parte inferior. Tasa de mortalidad por cáncer gástrico en Cali y otras poblaciones, ajustada a la población de 15 a 74 años en 12 ciudades.

gástrico entre los subgrupos de la población colombiana, hecho que estimuló los esfuerzos en la búsqueda de factores etiológicos relacionados con la enfermedad.

Entonces se decidió tratar de estudiar el fenómeno con el material disponible en el RCC, que para esta época ya había acumulado información por espacio de varios años. Esta decisión fue en buena parte motivada por los estudios de Villadiego y Llanos⁴ sobre la historia demográfica de Cali, que señalaban un crecimiento desorbitado de la población en los últimos años y la transformación de la pirámide poblacional en el presente siglo, de un modelo urbano de base relativamente estrecha, a un modelo rural de base muy amplia (la así llamada ruralización de la ciudad). El objetivo era calcular tasas específicas para cada grupo de inmigrantes a Cali. Como la información del RCC incluye el lugar de nacimiento y la residencia habitual de cada paciente, los datos para el numerador estaban disponibles. Para conseguir los datos del denominador, se aprovechó el censo nacional de 1964, que en Cali contó con la asesoría y la participación activa del Departamento de Medicina Preventiva de la Universidad del Valle. Gracias a ello se pudo microfilmear todas las hojas censales de Cali. Esta información se pasó a tarjetas de tabulación mecánica y se registró en una cinta de computador. Así se pudo conseguir información y hacer tabulaciones especiales sobre el lugar de nacimiento de la población, como aparece en el Cuadro 2. Se vio entonces que 57% de los habitantes de Cali eran inmigrantes.⁵ Cuando esta proporción se calculó para la población adulta (a riesgo para cáncer gástrico) se encontró que 67% de los adultos de Cali eran inmigrantes. Esta fuente de datos permitió también examinar la composición etaria de los distintos grupos inmigrantes que se representa en la Figura 2. Puede observarse que hay marcados contrastes entre los distintos grupos inmigrantes. Mientras los inmigrantes de Nariño, Cauca y Alto Magdalena tienen una típica pirámide "rural", los de Antioquia, Caldas y Bogotá tienen una pirá-

SITIOS	Incidencia (todas las edades)		Mortalidad (15-74 años)	
	Hombre	Mujer	Hombre	Mujer
Todos los sitios	253.3	313.0	143.3	156.3
Labio	3.9	1.6	1.4	1.0
Lengua	4.1	1.7	1.5	—
Glándulas salivares	2.3	2.0	2.2	—
Faringe	4.5	1.7	1.0	—
Esófago	5.1	1.3	6.1	—
Estómago	50.9	21.0	50.7	20.3
Cólon	5.4	2.6	3.8	3.2
Recto	1.7	1.8	1.2	0.4
Hígado (primario)	4.6	5.2	2.4	1.9
Vesícula biliar	3.2	8.5	3.2	8.0
Páncreas	3.2	4.2	3.0	4.3
Senos nasales	0.3	1.0	0.8	0.8
Laringe	8.0	0.7	2.6	0.6
Bronquios y pulmones	18.0	3.5	13.4	3.4
Mama	0.3	29.3	0.8	16.8
Cérvix uterino	—	97.6	—	54.0
Cuerpo uterino	—	8.6	—	—
Otras localizaciones, útero	—	0.8	—	0.4
Ovario	—	12.2	—	5.7
Otros genitales	—	5.8	—	2.3
Próstata	26.6	—	3.8	—
Testículo	2.1	—	0.7	—
Pene	5.1	—	1.8	—
Riñón	3.1	1.4	1.6	0.6
Vejiga	14.5	4.2	5.8	2.7
Melanoma de piel	4.6	2.9	0.8	1.4
Otros de piel	40.0	38.8	—	—
Sistema nervioso central	2.9	1.5	5.2	1.9
Tiroides	6.3	6.4	5.2	1.9
Hueso	3.2	1.0	0.2	1.4
Tejidos blandos	7.7	2.5	0.7	0.6
Linfomas	6.0	4.0	1.1	1.7
Hodgkin	3.6	1.6	2.9	0.8
Mieloma múltiple	0.4	0.6	0.9	1.4
Leucemias	4.2	1.9	2.1	2.1

Cuadro 2. Población de Cali por Lugar de Nacimiento, 1964

Cali	277.050
Valle	101.418
Antioquia, Caldas	95.442
Cauca	42.539
Alto Magdalena	33.941
Cundinamarca, Boyacá	23.035
Costa Pacífica	19.753
Nariño	16.706
Costa Atlántica	3.782
Otras áreas de Colombia	16.821
Extranjeros	7.442
TOTAL	637.929

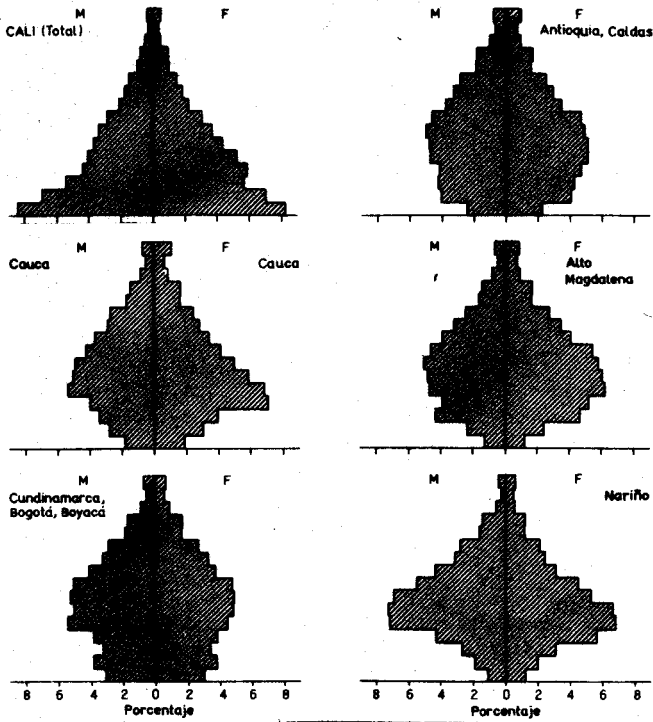


Figura 2. Pirámides de población de los distintos grupos inmigrantes a Cali, con base en el censo de 1964. Las abscisas representan la proporción de personas en cada sexo y grupo de edad. Las ordenadas representan los grupos de edad, de 5 en 5 años.

mide más "urbana" o "desarrollada" con mayor proporción de adultos. Puede también apreciarse como los hijos de los inmigrantes ensanchan la base de la pirámide total de Cali.

Durante el estudio de los inmigrantes se encontró que la división político-administrativa del país agrupa en algunos departamentos poblaciones que difieren considerablemente desde el punto de vista étnico y cultural. Debido a ello, las tasas específicas para cada departamento del país no representaban la mejor comparación posible. Entonces se adoptaron para estos trabajos, las investigaciones hechas por Weber y Narváez,⁶ que dividieron la población colombiana en grupos cuya homogeneidad no solo se deriva de las barreras geográficas que por muchos años tendieron a aislarlos unos de otros, sino también de su composición étnica y su historia migracional. Con la ayuda de Narváez se clasificaron las regiones colombianas que han provisto la mayor parte de inmigrantes a Cali, agrupándolas en unidades que representaban la mayor homogeneidad posible y que, al mismo tiempo, proporcionaban números adecuados de inmigrantes para los cálculos estadísticos, según las hojas censales de 1964. Estos grupos están representados en la Figura 3 y corresponden a los del Cuadro 2 y la Figura 2.

Ya en posesión de los datos para el numerador y para el denominador, se procedió a calcular la incidencia de cáncer gástrico en los distintos grupos de inmigrantes a Cali. Para facilitar la comparación, estas tasas se presentan normaliza-

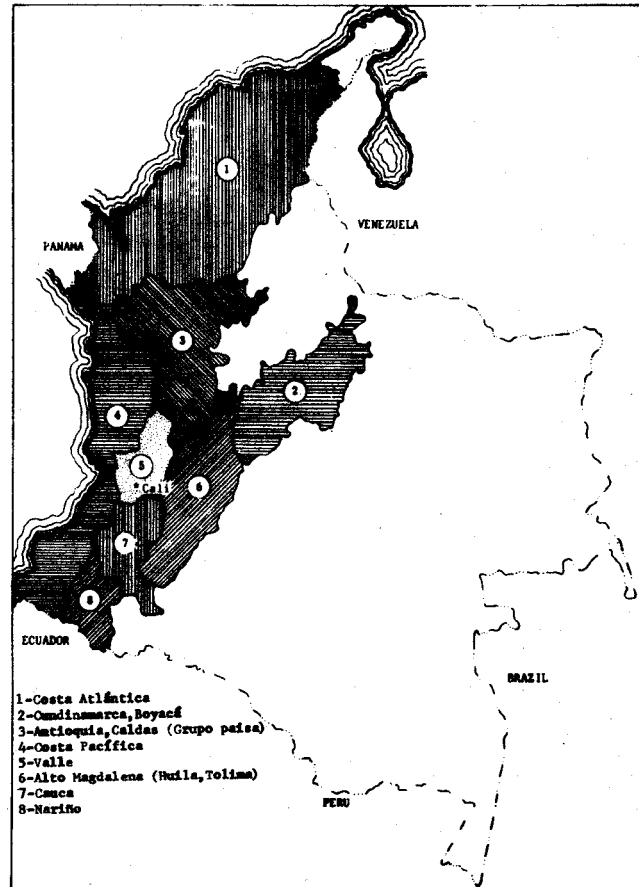


Figura 3. División sociocultural de Colombia hecha por Weber y Narváez.⁶ Las zonas numeradas representan las principales fuentes de inmigrantes a Cali.

das en el Cuadro 3 tomando como 100% la tasa específica para los nativos de Cali y calculando el exceso o defecto de cada grupo de inmigrantes en porcentajes comparados al de los nativos. El cálculo de los límites de confianza (95%) demostró la significancia estadística del exceso de cáncer gástrico en hombres de Nariño, Cauca y Alto Magdalena.⁵ El examen de los resultados hizo concentrar los esfuerzos en la búsqueda de factores etiológicos en la zona rural andina del sur del país.

Para estudiar más de cerca la frecuencia de cáncer gástrico allí, se hizo un estudio de casos y controles basado en los diagnósticos de egreso de los siguientes hospitales que atienden a la población de esta región: Hospital San Pedro (Pasto), Hospital Civil (Pasto), Hospital General (Ipiales), Hospital General (Túquerres). Entre 1968 y 1972 estos hospitales diagnosticaron 276 casos de cáncer gástrico, para cada uno de los cuales se obtuvo un control apareado por sexo y edad, cuyo diagnóstico no hubiera sido una enfermedad gastrointestinal. Tanto para los casos como para los controles se buscó información sobre el lugar de nacimiento y con estos datos se calcularon los riesgos relativos

Cuadro 3. Tasa Normalizada de Incidencia de Cáncer Gástrico en Residentes de Cali, según lugar de Nacimiento, 1962-1966

	Nariño	Alto Magdalena	Cauca	Antioquia Caldas	Cali	Costas Atlántica y Pacífica
Hombres	290	224	224	166	100	33
Mujeres	349	205	140	156	100	96
Ambos sexos	319	218	192	171	100	61

para cada municipio representado en la serie. Los resultados se muestran en el Cuadro 4 y la Figura 4. Se encontró que el riesgo relativo de los municipios del área permite agruparlos en dos zonas de alto riesgo (A y B) y una de riesgo relativamente menor (C). Además se observó que aun dentro de la zona de alto riesgo (Nariño) es posible identificar poblaciones con mayor concentración de casos de carcinoma gástrico (A y B).

2. TIPOS HISTOLOGICOS

Las comparaciones internacionales de la frecuencia de cáncer se basan en la Clasificación Internacional de Enfermedades, que agrupa todos los tipos de tumor de cada órgano en un solo rubro. Para ciertos órganos, es obvio que dicha agrupación mezcla tumores que histológicamente son totalmente distintos, como el tumor de Wilms y el carcinoma del riñón; el retinoblastoma y el melanoma del ojo. Esto llevó a explorar la posibilidad de que los carcinomas gástricos comprendieran más de una entidad epidemiológica. Casi

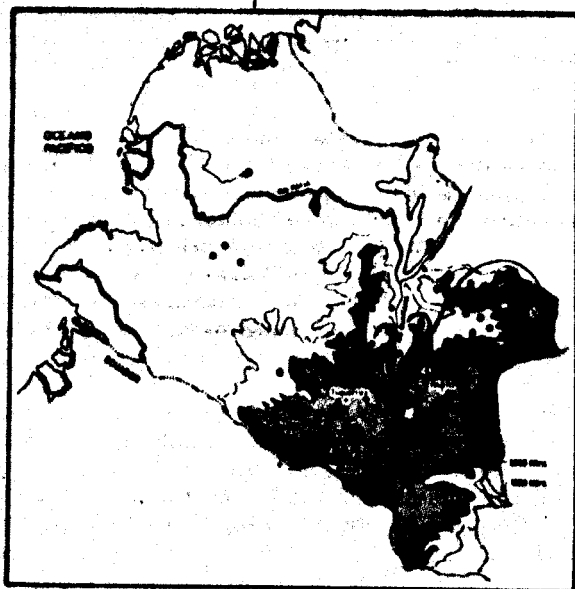


Figura 4. Mapa de Nariño que señala la altura sobre el nivel del mar y las zonas de mayor (A y B) y menor (C) riesgo para cáncer gástrico, según el estudio de casos y controles basado en diagnósticos hospitalarios.

Cuadro 4. Riesgo Relativo para Cáncer Gástrico por Lugar de Nacimiento

Lugar de nacimiento	Cáncer gástrico	Control	Riesgo relativo
Nariño, total	269	261	1.0
Area A	45	21	2.1
Buesaco	4	0	
La Cruz	8	1	
La Florida	14	6	
La Unión	6	2	
Area B	100	55	1.8
Ancuyá	11	2	
Guachucal	9	0	
Guaitarilla	15	5	
Linares	7	1	
Ospina	6	1	
Potosí	6	1	
Puerres	10	2	
Area C	17	56	0.47
El Tambo	3	13	
Sandoná	3	6	
Tangua	3	6	
Ciudades			
Pasto	36	65	0.55
Ipiales	21	23	0.91
Túquerres	28	23	1.22

todas las clasificaciones de los tumores gástricos conocidas, no discriminan entidades epidemiológicas, con excepción de la clasificación propuesta en Finlandia por Jarvi⁷ y Lauren.⁸ Estos autores dividieron los carcinomas gástricos en dos tipos principales denominados "intestinal" y "difuso". El intestinal se denominó así porque trabajos previos demostraron su origen en mucosa gástrica donde previamente había habido cambios metaplásicos que le habían hecho adquirir un aspecto "intestinal"^{9,10}. Además, este tumor reproduce glándulas neoplásicas bien estructuradas indistinguibles de las de los tumores primarios del intestino. El segundo tipo histológico fue denominado "difuso" por no formar estructuras definidas pues sus células aparecen faltas de cohesión y penetran la pared gástrica en forma difusa.¹¹ Los casos que no caían en una de estas dos categorías eran minoría. Como el interés radicaba en averiguar si el exceso de cáncer en las zonas colombianas de alto riesgo se debe a algún tipo específico de cáncer, se estudiaron los tipos histológicos de cáncer gástrico en zonas de alto riesgo para comparar los resultados con los de la zona de bajo riesgo. El Cuadro 5 ofrece una de las muchas comparaciones hechas. Este Cuadro muestra que aunque existe un exceso para todos los tipos histológicos en zonas de alto riesgo, este exceso es principalmente debido a tasas más altas para el tipo intestinal (casi 7 veces mayor en Cali que en Cartagena). La clasificación histológica de los tumores del RCC de nuevo demostró que el exceso de tumores en las poblaciones de alto riesgo es debido principalmente al tipo intestinal, como se observa en el Cuadro 6 que señala

Cuadro 5. Tasas de Incidencia de Carcinoma Gástrico por 100.000 Habitantes, Ajustados por Edad, por Tipo Histológico

	Tipo Histológico			
	Intestinal		Difuso	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Finlandia	32.2	14.3	16.6	11.5
Cali	28.4	9.2	14.6	9.5
Cartagena	4.2	0.5	6.3	2.9

la tasa específica por tipo histológico para grupos inmigrantes con suficiente número de casos para estudio histológico.

Esta serie de estudios llevo a clasificar al tipo intestinal de cáncer gástrico como "epidémico" y al difuso como "endémico". De allí surgió la hipótesis de que el tipo intestinal estaría más relacionado con factores ambientales mientras el tipo difuso obedecería más a factores genéticos o intrínsecos del huésped. Esta idea se reforzó cuando hubo oportunidad de estudiar tumores de japoneses que vivían en Japón y compararlos con los de personas de raza japonesa residentes en Hawaii.¹² Al calcular tasas específicas por edad y por tipo histológico para las 2 poblaciones se vio que la reducción observada en la segunda generación de la población japonesa al emigrar a una zona de bajo riesgo, es casi completamente debido a una reducción en el tipo intestinal, como se aprecia en la Figura 5. En cada grupo de edades la tasa de carcinoma de tipo intestinal es menor en los inmigrantes que en los nativos. Para el carcinoma difuso ambas poblaciones tienen tasas semejantes. La misma Figura muestra otra característica epidemiológica de importancia para separar los 2 tipos de tumores como entidades epidemiológicas independientes: la inclinación de las curvas de incidencia es mayor para los tumores de tipo intestinal que para los de tipo difuso tanto en las poblaciones de alto riesgo como en las de bajo riesgo. Esto indica que las fuerzas biológicas que determinan dichas curvas son distintas para cada tipo histológico. El predominio de los factores genéticos en los tumores difusos también se sugirió al utilizar el grupo sanguíneo como marcador genético. El Cuadro 7 da la distribución de tipos sanguíneos en pacientes con carcinoma gástrico, por tipo histológico, tomados del RCC y comparados con la distribución "normal" para Colombia. El mismo tipo de análisis en las poblaciones japonesas¹² demostró de nuevo que el exceso de grupo sanguíneo A se circunscribe al carcinoma gástrico de tipo difuso. El carácter "epidémico" y "ambiental" del carcinoma intestinal también se indica en otros trabajos donde encontraron que la reducción de la tasa de cáncer gástrico que se ha operado en Connecticut y Noruega en los últimos 30 años, se debe casi exclusivamente al descenso en la tasa de incidencia del cáncer de tipo intestinal.^{13,14}

Varios ejemplos sugieren que en otros órganos ciertos tipos histológicos indican más fuertemente factores ambientales, mientras otros al tener una frecuencia más "endémica" apuntan hacia factores genéticos. Es bien sabido que en el pulmón solo los carcinomas espinocelulares y los de células

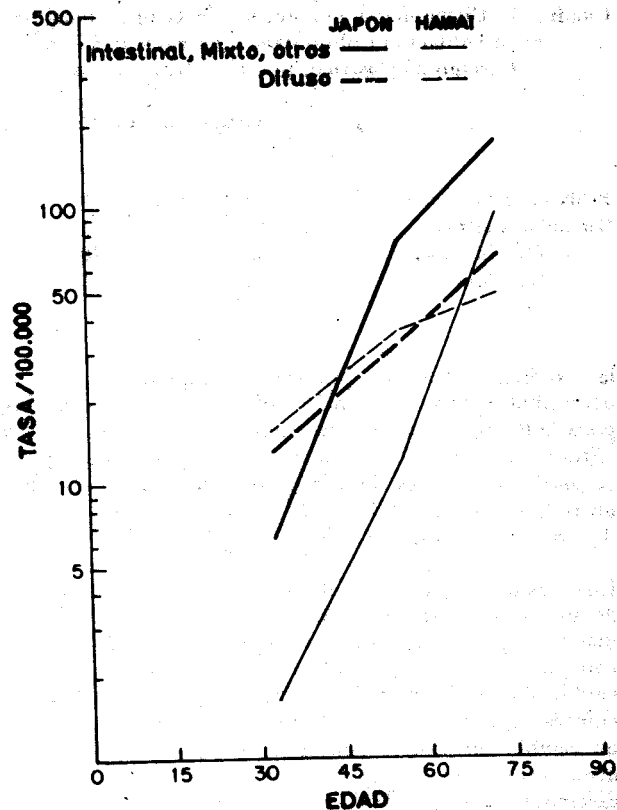


Figura 5. Tasas de incidencia de carcinoma gástrico en Miyagi (Japón) y en inmigrantes japoneses a Hawaii, por tipo histológico.

pequeñas se correlacionan con el hábito de fumar.

3. LESIONES PRE-CANCEROSAS

A. Epidemiología descriptiva

Los estudios epidemiológicos de cáncer tienen el escollo clásico de que los factores etiológicos que iniciaron el proceso neoplásico suelen estar muy alejados de la aparición del tumor. Por lo tanto, el estudio de paciente con cáncer puede dar muy poca indicación de los factores etiológicos iniciales. En el caso de cáncer gástrico, esta dificultad es aún mayor, pues en los estudios de poblaciones migrantes se había demostrado que la incidencia de cáncer gástrico en personas nacidas en zonas de alto riesgo, permanece elevada a pesar de que ellas hayan establecido su residencia por muchos años en zonas de bajo riesgo. Esto indica que

Cuadro 6. Tasa de Incidencia de Carcinoma Gástrico por 100.000 Habitantes en Residentes de Cali, por Tipo Histológico y por Lugar de Nacimiento, 1962-1966

Tipo Histológico	Lugar de nacimiento	
	Nariño	Valle del Cauca
Intestinal	86.3	28.5
Difuso	16.6	8.7

Cuadro 7. Distribución Porcentual de Grupos Sanguíneos en la Población Colombiana y en Pacientes con Carcinoma Gástrico, por Tipo Histológico

	Grupo Sanguíneo	
	A	O
Población colombiana	18	69
Carcinoma Gástrico		
Tipo intestinal	22	70
Tipo difuso	35	55

la experiencia de los primeros quinquenios de la vida determina el riesgo de cáncer, sobre el cual parecen ejercer poca influencia los factores más cercanos a la aparición clínica del tumor.¹⁵ Este hecho se vio corroborado por los datos del RCC pues los inmigrantes de Nariño mantienen un riesgo alto a pesar de residir en una ciudad cuyos nativos demuestran un riesgo mucho más bajo.

Para salvar este escollo se dirigió la atención a la búsqueda de una lesión pre-cancerosa. En la literatura médica hay una controversia que viene ventilándose por muchos años con respecto a la existencia misma de una lesión precancerosa. La lesión es la metaplasia intestinal (intestinalización de la mucosa gástrica) considerada por algunos como un cambio histológico sin significado pre-neoplásico y por otros como una lesión de cuyo seno se originan algunos carcinomas gástricos.¹⁰

Como primer paso en este camino se pensó que si había 2 tipos epidemiológicos de cáncer gástrico, las lesiones precursoras, en caso de existir, podrían ser diferentes en ellos. Se buscó entonces la asociación de lesiones en la mucosa gástrica extratumoral en los casos de Cali y en los de ciudades de bajo riesgo.¹¹ El Cuadro 8 ofrece los resultados de este estudio, los cuales demuestran que la gran mayoría de los casos de carcinoma de tipo intestinal están asociados con metaplasia. La proporción de casos de carcinoma difuso que tienen metaplasia se consideró semejante a la prevalencia de metaplasia en la población general adulta, aunque esta última no fue cuantificada en dicha ocasión.

Cuadro 8. Prevalencia (%) de Metaplasia Intestinal en la Mucosa Extra-tumoral, por Tipo Histológico de Carcinoma Gástrico

	Porcentaje de Metaplasia	
	Tipo intestinal	Tipo difuso
Cali	85	54
Cartagena	83	44
Barranquilla	100	50
México	96	50

Con esta base se planeó hacer un estudio de la prevalencia de metaplasia en las autopsias de Cali, agrupando los espe-

címenes de los principales hospitales de la ciudad y los del servicio de Medicina Legal, que en conjunto practicaban autopsias en 32% de los adultos muertos en Cali en aquella época (1966). El Cuadro 9 señala resultados parciales de este estudio; salta a la vista que existe una correlación entre el riesgo de cáncer gástrico de cada grupo inmigrante (Cuadro 3) y la prevalencia de metaplasia en dichos grupos. Esta correlación es más perfecta cuando se consideran las tasas de carcinoma de tipo intestinal que cuando se consideran los carcinomas de tipo difuso, como se observa en la Figura 6. El mismo estudio mostró que la extensión y la intensidad del cambio metaplásico era mayor en los inmigrantes de Nariño, Cauca y Alto Magdalena que en los nativos de Cali.⁵ También se encontró que la metaplasia aparece en personas más jóvenes como múltiples focos en la parte baja de la curvatura menor, desde donde se extiende con la edad hasta aparecer en personas de edad avanzada como grandes zonas confluentes que cubren gran parte de la mucosa.

Todos estos estudios demuestran una innegable asociación estadística entre la metaplasia intestinal de la mucosa gástrica y el tipo epidémico de cáncer gástrico. Esta asociación mantiene su consistencia en varias poblaciones y zonas geográficas de América,⁵ Asia¹⁶⁻¹⁸ y Europa^{10,19}. La mayor

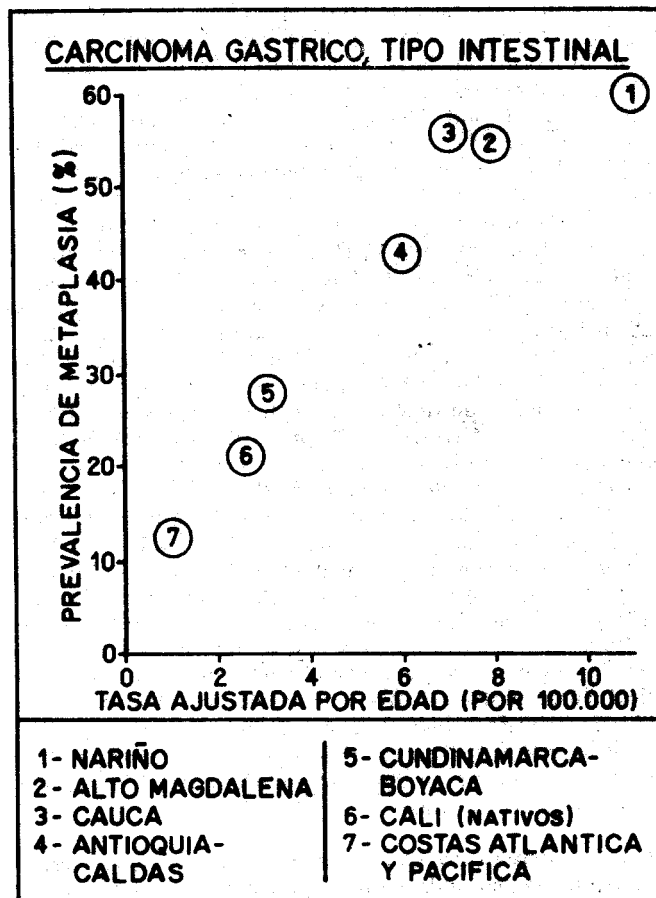


Figura 6. Correlación entre la prevalencia de metaplasia intestinal (ordenada) y la incidencia de carcinoma gástrico de tipo intestinal (abscisa) en inmigrantes a Cali.

Cuadro 9. Prevalencia de Metaplasia Intestinal de la Mucosa Gástrica de Residentes de Cali, por Sexo y Lugar de Nacimiento

Lugar de nacimiento	Porcentaje de metaplasia		Número de especímenes	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Nariño	60	56	47	18
Alto Magdalena	55	52	53	28
Cauca	56	60	72	30
Antioquia-Caldas	42	32	151	78
Cali	21	17	245	148
Costas Atlántica y Pacífica	13	37	31	16

extensión e intensidad de la metaplasia en poblaciones de Nariño⁵ y Japón^{17,18} sugiere una relación de dosis-efecto, pues a mayor intensidad de metaplasia se asocia mayor riesgo de cáncer. La fuerza de la asociación parece ser considerable, pues hasta ahora todas las poblaciones de alto riesgo en las que se ha estudiado la metaplasia, presentan una prevalencia alta de esta lesión^{5,16,19}. Todos estos hechos sugieren que la asociación entre estos dos eventos es causal. Esta inferencia resulta reforzada por estudios prospectivos de cohortes históricas yugoeslavas que demuestran que personas con metaplasia seguidas por 10 o más años tienen un riesgo de cáncer muchas veces mayor del de las personas sin metaplasia.¹⁹

B. Historia natural de los precursores

A principios de la presente década se produjo un avance tecnológico que incidió sobre este programa: se comercializó el endoscopio de fibras ópticas. Con él se pudo estudiar las lesiones gástricas directamente en las poblaciones de alto

y bajo riesgo, pues la endoscopia gástrica se convirtió en un procedimiento sencillo y prácticamente inocuo.

El estudio histológico de las biopsias gástricas obtenidas mediante el gastroscopio permitió clasificar los hallazgos microscópicos en 4 categorías:

- Mucosa normal, con buena preservación del epitelio y sin infiltrado inflamatorio de la lámina propia.
- Gastritis superficial, con infiltración leucocitaria marcada de la lámina propia acompañada de uno o más de los siguientes cambios epiteliales: necrosis e hiperplasia de cuellos glandulares.
- Gastritis crónica atrófica, en la cual a las lesiones de gastritis se adiciona la pérdida de glándulas.
- Metaplasia intestinal, etapa tardía o complicación de la gastritis crónica atrófica, caracterizada por aparición de células de tipo intestinal, principalmente células caliciformes.

En muestras representativas de la población supuesta sana (con respecto a cáncer gástrico), de poblaciones a distintos niveles de riesgo, se obtuvieron los resultados que se observan en el Cuadro 10. De aquí se infiere una correlación positiva entre el riesgo de cáncer gástrico y la gastritis atrófica (con o sin metaplasia). Debe advertirse que la metaplasia es un fenómeno focal y tiene más posibilidades de descubrirse en estudios de autopsia que en biopsia con gastroscopio.

Es de presumir que las lesiones más avanzadas son procedidas por las más leves y que por tanto haya una progresión de las lesiones de gastritis superficial a gastritis atrófica y a metaplasia intestinal. Para examinar la dinámica de estos

Cuadro 10. Incidencia Estimada de Cáncer Gástrico por 100.000 Habitantes y Distribución Porcentual (Prevalencia) de Hallazgos Histológicos de Biopsias Gástricas. 1972-1974

Area	Incidencia cáncer gástrico por 100.000*	Número de Biopsias	Distribución porcentual (Prevalencia)		
			Normal	Gastritis superficial	Gastritis atrófica Con metaplasia
Nariño "Alto Riesgo"	150	286	24.5	19.2	34.3
Nariño "Bajo Riesgo"	40	168	38.7	28.0	22.6
Cali, migrantes de Nariño	68	45	37.8	24.4	20.0
Cali, nativos	23	57	45.6	28.1	19.3
Cartagena	6	30	70.0	16.7	6.7

* Ajustada al estándar de población mundial.

Cuadro 11. Probabilidad de Transición (%) de Mucosa Gástrica Normal a Lesiones más Avanzadas

	Pr (S ₀ S ₁)	Pr (S ₁ S ₂)	Pr (S ₂ S ₃)	Pr (S ₀ S ₃)	Pr (S ₀ S ₂)
Nariño "Alto Riesgo"	74.1	67.4	37.7	18.8	49.9
Nariño "Bajo Riesgo"	70.2	54.6	20.4	7.8	38.3
Cali, migrantes de Nariño	60.8	62.2	43.7	16.5	37.8
Cali, nativos	51.0	59.2	36.9	11.1	30.2
Cartagena	31.5	45.1	33.8	4.8	14.2

- S₀ Normal
 S₁ Gastritis superficial
 S₂ Gastritis atrófica sin metaplasia
 S₃ Metaplasia intestinal

cambios se calculó la probabilidad de transición de una lesión a otra.²⁰ El Cuadro 11 muestra esta probabilidad en las poblaciones estudiadas. Se observa que hay un gradiente paralelo al riesgo de cáncer para todos los pasos, excepto en los relacionados con la metaplasia intestinal. Los gradientes más consistentes son los que se relacionan con la gastritis atrófica. Para examinar más en detalle este cambio, se supone que la mucosa gástrica es normal en el momento de nacer y se calcula el porcentaje de personas que mantiene una mucosa normal o libre de gastritis atrófica al alcanzar edades avanzadas. Los porcentajes de personas libres de gastritis superficial a las distintas edades aparecen en el Cuadro 12. Estos datos señalan hechos muy interesantes en la dinámica de las lesiones pre-cancerosas. En la zona de alto riesgo de Nariño, a la edad de 25 años solo una cuarta parte de la población conserva la mucosa gástrica en su estado normal, proporción que se estabiliza en edades mayores. En el grupo de bajo riesgo de Cali y Cartagena menos de la mitad de la población adquiere lesiones gástricas; esta proporción se alcanza alrededor de los 25 años y persiste en edades más avanzadas. Puesto que la gastritis superficial puede ser producida por agentes tan frecuentes e inespecíficos como el alcohol y la aspirina, se examinó la depleción de individuos con mucosa normal y gastritis superficial, que en efecto indica la aparición de gastritis atrófica con la edad. Los resultados se muestran en el Cuadro 13 donde se aprecia que en la población de alto riesgo en Nariño, solo la mitad permanece libre de gastritis atrófica a partir de la edad aproximada de 25 años. En Cali y Cartagena alrededor de 3/4 de los habitantes permanecen libre de gastritis atrófica.

Con el fin de ilustrar gráficamente estos hallazgos, los datos se aplicaron a un modelo matemático de 3 parámetros²⁰ para representar cohortes hipotéticas de personas que a través de los años están expuestas a las fuerzas que tienden a

producir gastritis atrófica. La Figura 7 muestra cómo los factores productores de gastritis atrófica ejercen una acción temprana en la vida y para la edad aproximada de 25 años se estabilizan en un valor asintótico que representa a los individuos no afectados por la lesión pre-cancerosa. Este valor es muy alto (75%) para la zona de bajo riesgo de Cali y Cartagena y muy bajo (40%) para la zona de alto riesgo de Nariño. Estos resultados refuerzan los hallazgos previos en el sentido de que las fuerzas que determinan el cáncer gástrico ejercen su acción principal en las primeras décadas de la vida.

De manera anecdótica se ha recogido información longitudinal en pacientes de Nariño con estados avanzados de gastritis atrófica. Muchos de ellos tienen historia de úlcera péptica gástrica en épocas anteriores, con mejoría clínica espontánea o post-quirúrgica después de varios años. Parecería que la gastritis, la úlcera péptica gástrica y el carcinoma formarían parte de un complejo clínico-patológico que podría tener una etiología común.

En el estudio de diagnóstico de egreso hospitalario mencio-

Cuadro 12. Porcentaje Estimado de Personas Libres de Gastritis (Depleción de Normales) por Edad: Población Colombiana Seleccionada

Edad	Nariño (Alto riesgo)	Nariño (Bajo riesgo)	Cali(nativos) y Cartagena
Al nacimiento (Asumida)	100	100	100
15-19	42	—	62
20-29	21	49	47
30-39	24	51	42
40-49	24	26	50
50-69	23	17	75

Cuadro 13. Porcentaje Estimado de Personas Libres de Gastritis Atrófica (Depleción de Normales más Gastritis Superficial) por Edad: Población Colombiana Seleccionada

Edad	Nariño (Alto riesgo)	Nariño (Bajo riesgo)	Cali(nativos) y Cartagena
Al nacimiento (Asumida)	100	100	100
15-19	68	—	92
20-29	50	86	75
30-39	42	71	67
40-49	39	48	75
50-59	38	47	92

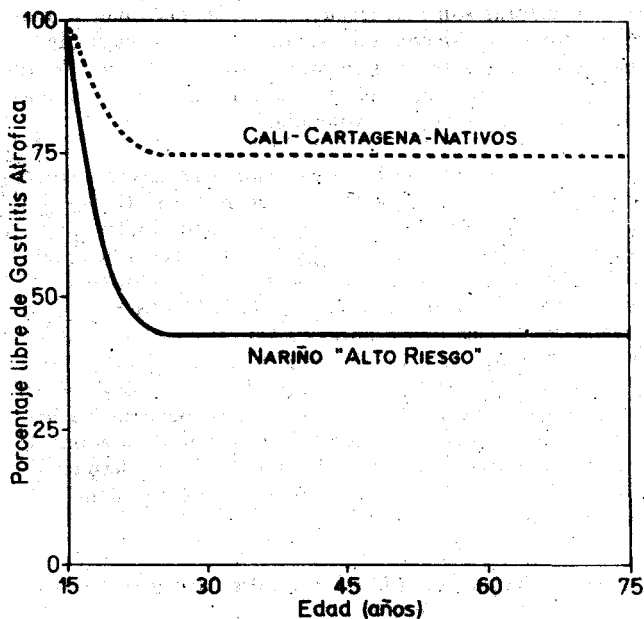


Figura 7. Representación gráfica de la proporción de personas que permanecen libres de gastritis atrófica a las distintas edades según modelo matemático de 3 parámetros.²⁰

nado anteriormente, se vio que 5% de todos los diagnósticos de Nariño correspondían a enfermedad gástrica crónica (úlceras, cáncer, gastritis, síndrome pilórico).

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue posible realizarlo con la ayuda de los Doctores William Haenszel, Edgar Duque, Guido Gordillo, Guillermo Llanos, Ney Guzmán, Oscar Bolaños, Eduard de Lima, Fernando Tuffi García y especialmente los Doc-

tores Luis Carlos Burbano y Guillermo Zarama médicos que ejercen en el Departamento de Nariño.

SUMMARY

Results on epidemiologic and pathologic studies of gastric cancer are shown. There are marked differences in the incidence rates for this disease among different Colombian sociocultural communities. The rates of people born in Nariño, Cauca and Alto Magdalena were the highest while the rates of people born in the coast were the lowest. Variation in stomach cancer risk was also found within the Department of Nariño. A positive correlation was found between the risk of gastric cancer and the prevalence of intestinal metaplasia of the gastric mucosa. This was found more frequently associated to the intestinal type of cancer. In the high risk areas of Nariño around 75% of the population have some type of gastritis at age 25, whereas in the low risk population of Cartagena and Cali the proportion of such lesions do not exceed 50%. At the same age only about 50% of the population of the high risk area remains free of atrophic changes while in Cali and Cartagena the people free of atrophic changes is 75% of the population. It is suggested that the gastritis, the peptic gastric ulcer and the cancer of the stomach have a common etiology.

REFERENCIAS

1. Haenszel, W., Correa, P., Cuello, C., Guzmán, N., Burbano, L., Lores, H. y Muñoz, J.: Gastric cancer in Colombia. II. Case-control epidemiologic study of precursor lesions. *J Nat Cancer Inst* 57: 1021-1026, 1976.
2. Haenszel, W.: Variation in incidence of and mortality from stomach cancer, with particular reference to the United States. *J Nat Cancer Inst* 21: 213-262, 1958.
3. Druckrey, H., Steinhoff, D., Benthner, H., Schneider, H. y Klarner, P.: Testing of nitrites for chronic toxicity in rats. *Arzneimittel-forschung* 13: 320-323, 1963.
4. Sander, J.: Kann Nitrit in der menschlichen nahrung ursache einer krebsentstehung durch Nitrosaminbildung sein? *Arch Hyg Bakt* 151: 22-28, 1967.
5. Cuello, C., Correa, P., Haenszel, W., Gordillo, G. y Brown, C., Archer, M. y Tannenbaum, S.: Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Nat Cancer Inst* 57: 1015-1020, 1976.
6. Hawksworth, G., Hill, M. J., Gordillo, G. y Cuello, C.: Possible relationship between nitrates, nitrosamines and gastric cancer in south-west Colombia. *World Health Organization. IARC Scientific Publications*, No. 9 Lyon, 1975.
7. Correa, P., Haenszel, W., Cuello, C., Tannenbaum, S. y Archer, M.: A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 2: 58-60, 1975.
8. Sander, J. Topics in chemical carcinogenesis. Tokyo, 1972, pp. 297.
9. Tannenbaum, S., Archer, M., Wishnock, J., Correa, P., Cuello, C. y Haenszel, W.: Nitrate and the etiology of gastric cancer. In: *Origins of Human Cancer*. Vol. IV of the Cell Proliferation Series, Cold Spring Harbor, N. Y. 1977.