

ESTUDIO DE LA ETIOLOGIA DEL CANCER GASTRICO II. EPIDEMIOLOGIA ANALITICA DE LESIONES PRECANCEROSAS ESTUDIOS AMBIENTALES. HIPOTESIS ETIOLOGICA¹

Carlos Cuello, M. D.² y Pelayo Correa, M. D.²

EXTRACTO

Se demuestra una correlación positiva entre la prevalencia de gastritis atrófica en la población y el riesgo relativo de cáncer. La correlación es más fuerte en las edades más tempranas, lo cual podría explicar por qué las personas nacidas en zonas de alta incidencia para cáncer gástrico conservan un riesgo alto a pesar de migrar a zonas de incidencia baja para la enfermedad. Una encuesta sobre hábitos alimenticios y dieta demostró que los nacidos en las áreas de riesgo alto para cáncer y los pacientes con gastritis atrófica consumen más maíz, habas y mora y menos lechuga. En la búsqueda de factores ambientales se encontraron niveles altos de nitratos en manantiales y aljibes, fuentes de agua que son más usados en las áreas de riesgo alto. La excreción urinaria de nitritos también fue más alta en las poblaciones que viven en estas áreas. En el jugo gástrico de personas con gastritis atrófica se ha encontrado un pH alto, una flora bacteriana capaz de reducir nitratos a nitritos y altas concentraciones de nitritos. En base a estos hallazgos se plantea finalmente una hipótesis causal.

Identificadas las lesiones precursoras, se avanzó del estudio epidemiológico del cáncer gástrico al de las lesiones precancerosas. Se siguió el método retrospectivo "doblemente ciego" de casos y controles, que por primera vez se aplica a lesiones pre-cancerosas. La investigación se basó en 463 personas adultas de Nariño, sin historia sugestiva de cáncer gástrico, que se sometieron voluntariamente a examen gastroscópico. Debe anotarse que para esta época la población de Nariño estaba consciente del problema que representa el cáncer gástrico y de los esfuerzos de los autores por encontrar soluciones, esfuerzos que en todo momento tuvieron el apoyo decidido de las autoridades sanitarias, el cuerpo médico y la comunidad en general. A cada persona examinada se le hizo una entrevista el mismo día. La entrevistadora no conocía los resultados de la endoscopia ni los de la biopsias que usualmente se demoraban de 2 a 3 semanas. El patólogo hacía la interpretación de la biopsia sin conocimiento previo de los resultados de la entrevista. El cuestionario contenía datos sobre ocupación, ingreso familiar, residencia, fuente de agua, métodos de conservación de alimentos, utensilios de cocina y consumo de alimentos y bebidas.

No se encontró diferencia por sexo en la prevalencia de las lesiones pre-cancerosas, a pesar de existir predominio mas-

culino en las tasas de cáncer gástrico. Esto parece indicar que los factores iniciadores del proceso neoplásico son iguales para ambos sexos, pero que los factores promotores son más efectivos en el hombre. Otros estudios han revelado mayor resistencia de la mujer al progreso de algunas lesiones tumorales.

Los indicadores socio-económicos mostraron que las lesiones precursoras son más frecuentes en las personas de más bajos índices socioeconómicos, como ocurre con el cáncer gástrico. Este efecto solo se manifestó en menores de 40 años y no fue muy marcado lo cual, quizá refleja la homogeneidad de la población estudiada.

La distribución geográfica de las lesiones señaló una correlación positiva entre la prevalencia de gastritis atrófica y el riesgo relativo de cáncer en las áreas delimitadas previamente por el estudio de diagnósticos de egresos hospitalarios. El Cuadro 1 muestra la prevalencia de gastritis crónica atrófica, con o sin metaplasia intestinal. Se observa que la correlación es más fuerte antes de los 40 años de edad, sugiriendo de nuevo la concentración de lesiones en las edades tempranas en zonas de alto riesgo. Esto se comprobó en otras tabulaciones que indicaron como las personas nacidas en zonas de alto riesgo y que habían emigrado a zonas de menor riesgo (generalmente del campo a Pasto, después de los 20 años de edad) conservaban la alta prevalencia de gastritis atrófica.¹

Cuadro 1. Prevalencia (%) de Gastritis Atrófica en Nariño

	No. de individuos	Prevalencia		Total
		de 15-40 años	40 o más años	
Alto riesgo				
Áreas A + B	286	52	61	56
Bajo riesgo				
Área C + Pasto + Túquerres + Ipiales	177	24	52	34

Las preguntas sobre hábitos de fumar y de ingerir bebidas alcohólicas demostraron una proporción ligeramente menor de estos hábitos en individuos con gastritis atrófica que en personas sin esta lesión. Probablemente quienes sufren gastritis tienden a evitar dichos irritantes.

Las preguntas relativas a la conservación de alimentos solo produjeron un dato positivo: la costumbre de salar la carne es más frecuente en las zonas de alto riesgo (52%) que en las demás (18%).

La encuesta alimenticia se basó en listas elaboradas por una investigación previa que identificó los alimentos más usados

1. Investigación auspiciada por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, contrato No. N01-CP-33286, 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.

Cuadro 5. Medianas de la Concentración de Nitratos y Nitritos (mg/L) en Orina y Saliva

	Guaitarilla (N=66)	Guachucal (N=77)	Tangua (N=74)	Tambo (N=65)
Orina, Nitrato				
Hombres	44.0	37.0	13.2	16.2
Mujeres	24.2	8.8	7.4	6.6
Saliva, Nitrato				
Hombres y Mujeres	8.8	8.8	13.2	1.5
Saliva, Nitrito				
Hombres y Mujeres	3.0	1.8	3.1	1.6

Las pruebas de significancia para los nitratos en la orina demostraron que la diferencia entre Guaitarilla y Guachucal vs. Tangua y El Tambo eran válidas ($P < .05$). Las diferencias entre los nitratos y nitritos en la saliva no resultaron estadísticamente significantes. Cuando se iba a seguir este tipo de pruebas, uno de los reactivos químicos fue descontinuado por sospecharse que era cancerígeno y hubo necesidad de cambiar el método. Con el nuevo método se compararon muestras de Cali y Guachucal, con los resultados que se informan en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Medianas de la Concentración de Nitratos y Nitritos (mg/L) en Orina y Saliva

	Guachucal (N=21)	Cali (N=32)
Orina, Nitratos		
Hombres	237.6	92.4
Mujeres	125.4	52.8
Saliva, Nitratos		
Hombres y Mujeres	79.2	0.0
Saliva, Nitritos		
Hombres y Mujeres	2.8	0.0

En esta nueva serie, todas las diferencias entre Guachucal y Cali resultaron estadísticamente significantes. Los métodos usados para estas comparaciones eran adecuadas al trabajo de campo pero no ofrecen las garantías de un método muy refinado. A pesar de ello, pruebas hechas posteriormente en los laboratorios del Instituto de Tecnología de Massachussets confirmaron las diferencias existentes entre las localidades de alto y bajo riesgo.

ESTUDIOS BACTERIOLOGICOS

El jugo gástrico en ayunas de una persona normal con un pH muy ácido no debe contener bacterias viables. En presencia de gastritis atrófica y/o metaplasia intestinal el pH se eleva y se produce un ambiente más favorable para el crecimiento bacteriano. Este cambio ecológico tiene mucha importancia por su posible influencia como agente etiológico de la gastritis y de otras alteraciones crónicas de la mucosa gástrica. Los estudios bacteriológicos han sido muy limitados hasta el momento.⁶ En 9 pacientes con metaplasia intestinal residentes en La Cruz y Guaitarilla

se hicieron cultivos de jugo gástrico en ayunas, y en todos hubo crecimiento de distintas bacterias, según se observa en el Cuadro 7. En cada muestra tomada de estos 9 pacientes, un cultivo mixto de bacterias redujo nitratos a nitritos in vitro.

Cuadro 7. Contenido Bacteriano de 9 Pacientes con Metaplasia Intestinal

Identificación	Número de muestras positivas
Estreptococo salivarius	7
Estreptococo viridians	7
Bifidobacteria	6
Lactobácilo	4
Veillonella	4
Bacteroides	5
Estafilococo	2

HIPOTESIS CAUSAL

Con los datos de estos estudios y los datos pertinentes de otros trabajadores en el campo, se ha elaborado una hipótesis sobre la etiología del cáncer gástrico⁷ que se resume en la siguiente manera:

La variedad "intestinal" o "epidémica" del carcinoma gástrico es el resultado final de una serie de mutaciones celulares que comienzan en las primeras décadas de la vida y son causadas por sustancias mutagénicas y carcinogénicas que en dosis muy pequeñas actúan sobre la mucosa gástrica de manera muy prolongada, por espacio de muchos años. Dichas sustancias son compuestos químicos que contienen el radical "nitroso" (nitrosaminas y nitrosamidas) y se sintetizan en la luz del estómago a partir de nitritos y de compuestos nitrogenados (aminas y amidas). En condiciones normales, tal reacción no tiene lugar, ya sea por ausencia de los precursores en concentraciones adecuadas o porque la reacción es inhibida por antioxidantes presentes en el microambiente de la cavidad estomacal (tales como la vitamina C). Además, en presencia de una barrera mucosa intacta es probable que las sustancias potencialmente cancerígenas no lleguen a ponerse en contacto con la célula epitelial de la mucosa gástrica. Pero la barrera puede ser vencida por alimentos abrasivos o irritantes tales como los granos de corteza dura, por concentraciones altas de cloruro de sodio o por sustancias que tienen acción "surfactante". Una vez que ocurre la primera mutación, el epitelio glandular del estómago se convierte gradualmente en uno de tipo intestinal, se altera la barrera mucosa y se eleva el pH gástrico. En estas circunstancias las bacterias proliferan en la cavidad gástrica, se facilita la reducción de nitratos a nitritos y se aumentan las probabilidades de síntesis de compuestos "nitrosos" con capacidad mutagénica. Este proceso toma generalmente más de 30 años, durante los cuales una serie de mutaciones primero transforma las células gástricas normales en células de tipo intestinal, luego en células progresivamente más atípicas y finalmente en células neoplásicas que por adquirir autonomía tiene la capacidad de invadir los tejidos vecinos.

Por tanto la interacción de los distintos alimentos en el microambiente de la cavidad gástrica, parece ser un factor determinante de gran importancia en este proceso. En tal ambiente existirían fuerzas que tienden a inducir cáncer y fuerzas que se oponen a dicha inducción. Las fuerzas que inducen cáncer serían las concentraciones relativamente altas de nitritos y de aminos y amidas que abundan extremadamente en muchos alimentos y reaccionan con ellos y la presencia de alimentos o sustancias con capacidad de romper la barrera del mucus gástrico, tales como abrasivos o irritantes (granos duros, alimentos fritos), altas concentraciones de sal (encurtidos salados, pez seco salado), o surfactantes. Las fuerzas "protectoras" serían principalmente los vegetales frescos de hojas verdes (ensaladas) y los cítricos, alimentos ricos en vitamina C que son consumidos con mayor frecuencia por muchas poblaciones en las cuales el carcinoma gástrico es escaso o nulo.

Cabe comentar aquí que administrar nitritos en el agua de beber concomitantemente con ciertas aminos en la dieta de animales de experimentación ha inducido en ellos carcinoma del tracto gastrointestinal superior.⁸

INTENTO DE PRUEBA DE LA HIPOTESIS

Recientemente se midieron los niveles de nitrito en el jugo gástrico en ayunas de pacientes de la zona de alto riesgo, usando métodos químicos muy precisos del Instituto Tecnológico de Massachussets. Los resultados, que aparecen en el Cuadro 8, demuestran que muchos de estos pacientes tienen concentraciones altas de nitrito en el jugo gástrico, presumiblemente como resultado de la presencia de bacterias reductoras. Es de esperar que muestras postprandiales contengan aún mayores concentraciones de nitritos.

Cuadro 8. Promedios de Concentración de Nitrate, Nitritos y Tiocianato en Jugo Gástrico en Ayunas de Personas de Nariño, en mg/l, según el pH del Jugo Gástrico

pH	No.	Promedio		
		NO ₃	NO ₂	SCN
0.0-5.9	29	43.7	0.7	29.2
6.0-6.9	8	40.6	32.1	44.9
7.0-7.9	12	42.1	50.5	43.2
8.0 y más	6	63.6	61.1	43.1
Total	55	45.1	24.6	36.1

El mismo cuadro indica concentraciones altas de tiocianatos en algunos pacientes. Estos compuestos químicos catalizan las reacciones que conducen a la formación de nitrosaminas y nitrosamidas y hacen que se puedan llevar a cabo en un rango de pH más amplio.⁹

Se ha intentado demostrar, por métodos bacteriológicos, compuestos mutagénicos en el jugo gástrico. Lo que es difícil dadas las bajas concentraciones de mutágenos espe-

rada y la conocida inestabilidad de los compuestos. En la actualidad se trata de vencer estos obstáculos mejorando las técnicas de búsqueda de mutágenos.

Los resultados preliminares de muestras enviadas al Instituto Técnico de Massachussets (Tannenbaum, S. Comunicación personal, Junio 1977) indican que el jugo gástrico de pacientes de Nariño con gastritis atrófica, contiene cantidades muy pequeñas de compuestos "nitroso" (nitrosaminas o nitrosoamidas) cuya estructura química se está tratando de dilucidar y cuyo poder mutagénico está en estudio.

SUMMARY

In studying the epidemiology of the precancerous lesions of the stomach in areas at different risk for gastric cancer in Nariño a positive correlation was found between the prevalence of atrophic gastritis and the risk of cancer. This correlation is very strong at earlier age that explains why people born in areas of high incidence for gastric cancer maintains the high risk even after migration to low risk areas for both diseases. A survey on habits and diets shows that people born in areas of higher risk within Nariño and in people with atrophic gastritis eat more corn, bean and moras and less lettuce that people born in low risk areas or in people having a normal gastric mucosa. Salting of the meat was more frequent in the high risk area. A high content of nitrate was found in wells which are more frequent in the high risk area. A high content of nitrate was found in wells which are more frequently used in high risk areas. In these areas the urinary excretion of nitrate was also found to be higher. The gastric juice of patients with atrophic gastritis has a high pH, contains bacteria capable to reduce nitrate to nitrites and has high content of nitrites. According to the findings a causal hypothesis on the etiology of gastric cancer is suggested.

REFERENCIAS:

1. Puffer, R., Griffith, W.: Características de Mortalidad Urbana. Publicación Científica No. 151. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, Mayo 1968.
2. Correa, P. y Llanos, G.: Morbilidad y mortalidad por cáncer en Cali, Colombia. *Antioquia Médica* 16: 601-648, 1966.
3. Llanos, G., Correa, P. y Barboza, O.: Morbilidad por cáncer en Cartagena, Colombia. *Antioquia Médica* 19: 377-388, 1969.
4. Villadiego, F. y Llanos, G.: Estudio Demográfico de Cali. Miemógrafo, Departamento de Medicina Social, Universidad del Valle, Cali, Colombia, 1969.
5. Correa, P., Cuello, C. y Duque, E.: Carcinoma and Intestinal Metaplasia of the stomach in Colombian Migrants. *J Natl Cancer* 44: 297-306, 1970.
6. Weber, I. y Narváez, A.: Proyecto demográfico del Valle, 1969.
7. Jarvi, O.: A review of the Part Played by Gastrointestinal Heterotopias in Neoplasmodgenesis. *Proc Finnish Acad Sci*: 151-187, 1962.
8. Lauren, P.: The two histologic at main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Path Microbiol Scand* 64: 31-49, 1965.
9. Jarvi, O. y Lauren, P.: On the role of heterotopias of the intestinal epithelium in the pathogenesis of gastric cancer. *Acta Path Microbiol Scand* 29: 26-44, 1951.
10. Morson, B. C.: Carcinoma arising from areas of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Brit J Cancer* 9: 377-385, 1955.