

11215  
25



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.  
DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

*FACTORES DE RIESGO PARA ADENOCARCINOMA  
GASTRICO EN PACIENTES DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO*

T E S I S  
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN:  
GASTROENTEROLOGIA  
P R E S E N T A:  
DR. JOSE LUIS) PEREZ HERNANDEZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

SECRETARIA DE SALUD.

UNIDAD 107.

SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA.

DR. DANIEL MURGUÍA DOMÍNGUEZ.  
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.  
ASESOR DE TESIS.

## DEDICATORIA

Como siempre y por siempre, más que una dedicatoria es un agradecimiento al que siempre me cuida y me conciente, al que todo me da y a manos llenas, al que siempre le tendré la fe bien puesta porque nunca me falla, gracias Señor.

A mis padres:

Don Efraín porque siempre estas y estarás cada vez más de cerca de mi, por ser el estímulo necesario para seguir creciendo, por que te agradezco infinitamente el gran ejemplo que constantemente trato de seguir.

Doña Tere ejemplo invaluable de ternura, comprensión, amor, esperanza, ilusión y fe, de tenaz lucha constante ante la vida y sus vicisitudes, gracias mamá.

A mis hermanos Chuy y Efraín, de los que comparto un solo espíritu con la extensión de tres vidas que ahora parecen diferentes, pero sin lugar a dudas es solo una, por su compañía agradable y juguetona de toda la vida, por estar siempre conmigo como yo estoy siempre con ustedes.

A mis Hijos, que son la luz eterna de mi vida, un aliciente más para seguir creciendo, porque a pesar de las distancias estamos siempre juntos, por su amor, que a pesar de las condiciones de la vida me manifiestan por siempre, por que les debo más de lo que les puedo dar, por estar ahí como una manifestación muy grande de lo que es Dios.

A Ceci y Viri elementos ahora indispensables y necesarios en nuestra familia, porque nos necesitamos y nos queremos.

A todas aquellas personas que de alguna u otra manera incidieron en mi preparación, incluyendo a los pacientes del Hospital General de México, que acuden con la esperanza de encontrar en los médicos el remedio a sus males, gracias. A mis maestros, compañeros y amigos.

A mi esposa, mi amada Norma, complemento insustituible y tan ansiado que comparte mis ilusiones, mis sonrisas, mis tristezas y mis enojos; compañera que por mucho tiempo permaneciste escondida y que ahora eres la realidad que tanto deseábamos y que no dejaremos nunca. También a aquella personita que vive dentro de ti y que pronto estará con nosotros.

Le pedí a Dios que me quitara el dolor.

Dios dijo, NO. Yo no te lo debo quitar, sino tú lo tienes que dejar.

Le pedí a Dios que hiciera que un niño paralítico fuera completamente sano.

Dios dijo, No. Su espíritu esta completo, su cuerpo es solo temporal.

Le pedí a Dios que me concediera paciencia.

Dios dijo, No. La paciencia viene como resultado de las tribulaciones, no se concede, se gana.

Le pedí a Dios que me diera felicidad

Dios dijo, NO. Te doy bendiciones. Tú decides si quieres ser feliz.

Le pedí a Dios que me librara del sufrimiento.

Dios dijo, NO. Los sufrimientos te alejan de los afanes del mundo y te acercan a mí.

Le pedí a Dios que hiciera crecer mi espíritu.

Dios dijo, NO. Debes crecer por ti mismo y yo te voy a podar para hacerte dar fruto.

Le pedí a Dios por todas las cosas que podría disfrutar en la vida.

Dios dijo, No. Te doy vida para que disfrutes de todas las cosas.

Le pedí a Dios que me ayudara a amar a otros. con el amor con que El me ama a mí.

Dios me dijo... Ahhh, finalmente estas empezando a entender.

Ahora sé que Dios me da todo lo que necesito.

## INDICE

	PAG.
INTRODUCCIÓN.....	3
EPIDEMIOLOGÍA.....	4
ETIOLOGÍA.....	5
FACTORES DE RIESGO Y CONDICIONES PREMALIGNAS:.....	6
DISPLASIA.....	6
GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA.....	6
GASTRECTOMÍA.....	7
INFECCIÓN POR <i>Helicobacter pylori</i> .....	8
ENFERMEDAD DE MENETRIER.....	11
ANEMIA PERNICIOSA.....	11
DIETA.....	11
TABACO.....	12
ALCOHOL.....	13
CLASE SOCIAL Y OCUPACIÓN.....	13
OBJETIVO.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
RESULTADOS.....	16
DISCUSIÓN.....	16
TABLAS.....	19
FIGURAS.....	24
REFERENCIAS.....	25

## INTRODUCCIÓN

Los tumores gástricos pueden clasificarse como malignos ó benignos. Los benignos tienen pocas consecuencias clínicas, pero es necesario diferenciarlos de los tumores malignos. El adenocarcinoma gástrico denominado comúnmente carcinoma gástrico o cáncer gástrico, es el más frecuente; es el segundo cáncer más común y también la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo, sobrepasado solo por el cáncer de pulmón<sup>(1)</sup>. En los EE UU el adenocarcinoma gástrico constituye el undécimo tipo más común de cáncer y la decimocuarta causa más frecuente de los decesos por cáncer<sup>(1)</sup>. En nuestro país constituye la segunda causa de muerte por cáncer. En las áreas geográficas con baja incidencia de adenocarcinoma gástrico, la edad media en el momento del diagnóstico es de poco más de 60 años. En los EEUU es de aproximadamente 63 años. En las áreas de incidencia elevada, la edad media en el momento del diagnóstico es de alrededor de una década menos; por ejemplo en Japón es de aproximadamente 55 años<sup>(1,2)</sup>. En todo el mundo, dondequiera que se disponga de datos confiables, ha habido pronunciada divergencia en la prevalencia y la mortalidad por cáncer gástrico y de pulmón, con persistente y notable disminución del cáncer gástrico en los países desarrollados y un incremento en los países en vías de desarrollo como lo es México. En relación a la presentación por género se ha observado mayor predisposición en el género masculino (tabla 1). La notable asociación del adenocarcinoma gástrico con una condición socioeconómica más baja, las evidencias que vinculan al *Helicobacter pylori* con la atrofia gástrica, la metaplasia intestinal y el adenocarcinoma gástrico, sugieren que éste es un modelo digno de atención, con el cual sea posible explorar el papel de los factores ambientales en el cáncer humano así como el potencial para prevenir y disminuir la prevalencia de este cáncer relacionado con el medio ambiente.



## EPIDEMIOLOGÍA

Existe una gran diferencia en los reportes de la incidencia del carcinoma gástrico en el mundo. Las incidencias más elevadas se encuentran en Rusia, Japón, China, América del sur y el este de Europa, mientras que las más bajas en América del norte, el oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda e Israel. Si bien hay una asociación entre el carcinoma gástrico y una condición socioeconómica baja, éste no es el único factor, ni el más importante. En ciertas áreas de África, como Uganda, se han informado tasas de incidencia muy bajas, mientras que en otras, como Costa Rica y San Marino presentan incidencias llamativamente más elevadas en comparación con áreas circundantes. Incluso dentro del mismo país, la incidencia puede ser marcadamente variable: por ejemplo, se encuentra una incidencia elevada de adenocarcinoma gástrico en las regiones montañosas de Colombia, pero no en las áreas costeras. Esta diferencia regional ha sido atribuida a factores ambientales. Los estudios de poblaciones migratorias han confirmado la importancia de los factores ambientales, los inmigrantes japoneses en Estados Unidos muestran una reducción de aproximadamente el 25% de la incidencia de adenocarcinoma gástrico; la segunda generación muestra una reducción de más del 50% y las generaciones siguientes tienen una incidencia comparable a la población Estadounidense en general <sup>(1)</sup>.

Los análisis de la epidemiología del carcinoma gástrico deben abordar los dos subtipos histológicos primarios (clasificación de Lauren) que los clasifica como tipo intestinal ó difuso. Los de tipo intestinal es más diferenciado; se caracteriza por presentar células cohesivas (adherentes), que forman glándulas separadas y se asemejan microscópicamente al carcinoma colorrectal. Los de tipo difuso están menos diferenciados y se caracterizan por presentar hojas de células sin formación de glándulas, con la presencia ocasional de células en anillo de sello y mucina; estas características son consideradas como de mal pronóstico. Los adenocarcinomas de tipo intestinal predominan en áreas geográficas con alta incidencia de carcinoma gástrico, mientras que los de tipo difuso se presentan una prevalencia similar en diferentes poblaciones. La disminución del carcinoma gástrico en el mundo entero desde la década de 1960, con inclusión de los EE UU, se explica ante todo por la disminución del tipo intestinal de adenocarcinoma gástrico <sup>(3)</sup>.

Algunos estudios sugieren que la reducción de la incidencia del carcinoma gástrico puede reflejar una disminución de la presentación de adenocarcinoma en estómago distal, mientras que la incidencia del adenocarcinoma en estómago proximal y la unión esófago-gástrica puede haber permanecido estable, o incluso haber aumentado. Si bien no hay ningún estudio definitivo, el análisis de los datos sugiere que la incidencia del adenocarcinoma del cardias gástrico en el estómago proximal ha permanecido relativamente estable. El aumento del adenocarcinoma de la unión esófago-gástrica se explica sobre todo por el aumento de los adenocarcinomas asociados con el esófago de Barrett <sup>(4-5)</sup>.

## ETIOLOGÍA

Aunque una gran cantidad de factores de riesgo se han asociado con el adenocarcinoma gástrico (tabla 2), todavía no hay una etiología definitiva conocida para la mayoría de los adenocarcinomas gástricos <sup>(6-7)</sup>.

Es muy probable que la patogenia de esta entidad sea multifactorial. Si bien se ha postulado la existencia de una secuencia de cambios premalignos histológicos, que progresan de gastritis atrófica a metaplasia intestinal y finalmente al adenocarcinoma gástrico, esos cambios histológicos premalignos pueden ser necesarios pero claramente no son suficientes para el desarrollo del adenocarcinoma (figura 1) <sup>(8)</sup>.

Aunque se producen anomalías genéticas en el adenocarcinoma gástrico (tabla 3), el grado de conocimiento actual no permite todavía la formulación de una secuencia de progresión o acumulación de anomalías genéticas, análoga a la descrita para la progresión del adenocarcinoma colorrectal. Aun así, el adenocarcinoma gástrico es un componente del síndrome de Lynch II, uno de los síndromes de cáncer colorrectal hereditario sin poliposis. Es interesante señalar que algunos pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), desarrollan adenomas gástricos y adenocarcinomas gástricos <sup>(9)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO Y CONDICIONES PREMALIGNAS

Se han estudiado varios de factores de riesgo que predisponen al adenocarcinoma gástrico; excepto por unas pocas condiciones seleccionadas, las afecciones aún no son firmes y no se ha comprobado que la vigilancia sea eficaz o efectiva para algunos de los factores de riesgo propuestos. Se sugiere una vigilancia estrecha en pacientes que presentan displasia de alto grado, adenomas, PAF y esófago de Barrett. En el caso del esófago de Barrett, el paciente está en riesgo de desarrollar un adenocarcinoma en el cardias y la unión esófago-gástrica, y probablemente no un verdadero adenocarcinoma gástrico, si bien muchos investigadores han postulado una secuencia de sucesos histológicos en la progresión hacia el adenocarcinoma gástrico, no hay evidencias experimentales o clínicas definitivas que confirmen esta progresión. No se encuentran zonas de displasias en el estómago que puedan ser una lesión precursora de adenocarcinoma gástrico.

### DISPLASIA

En alrededor del 10% de los pacientes, la severidad de las displasias pueden progresar en el curso de 5 a 15 años, pero en la mayoría de los individuos remite; o bien permanece sin cambios. La displasia de alto grado puede ser sólo una fase de transición en la progresión hacia el adenocarcinoma gástrico, o progresar en forma inexorable a adenocarcinoma en virtualmente todos los casos. La displasia epitelial gástrica ocurre por lo común en el contexto de una gastritis atrófica o una metaplasia intestinal, y con frecuencia se halla en forma coincidente y concurrente con un adenocarcinoma gástrico por lo tanto, puede no haber una verdadera secuencia displasia-carcinoma en el estómago, sino que la aparición de displasia y el adenocarcinoma puede ser meramente el resultado final de factores etiológicos comunes <sup>(4)</sup>.

### GASTRITIS CRÓNICA ATRÓFICA

Se conoce la existencia de una estrecha asociación entre gastritis atrófica crónica, metaplasia intestinal y adenocarcinoma, y aunque las poblaciones con alta prevalencia de gastritis atrófica crónica y metaplasia intestinal presentan incrementos de hasta 25 veces en la incidencia de adenocarcinoma gástrico, sin embargo, la gastritis atrófica crónica y la metaplasia intestinal pueden ser tan comunes que

este hallazgo posee poca importancia predictiva. Incluso en áreas de alta prevalencia es probable que menos del 1% de los pacientes con gastritis atrófica crónica o metaplasia intestinal desarrollen un adenocarcinoma cada año. En comparación, el riesgo de adenocarcinoma gástrico a lo largo de la vida es de aproximadamente 1 sobre 15 en la población mundial, y de alrededor 1 sobre 60 en EEUU, por lo tanto, para cualquier individuo dado, la probabilidad de desarrollar un adenocarcinoma gástrico en algún momento de su vida es de 1 a 2% en los EE UU y 6 a 7% en todo el mundo. Los pacientes con gastritis atrófica crónica están en una situación de mayor riesgo para desarrollar un adenocarcinoma gástrico. En la mayoría de los estudios con seguimiento a más de 10 años, el riesgo para desarrollar un adenocarcinoma gástrico es de aproximadamente 1 por cada 150 años-paciente de seguimiento, pero en general sólo después de por lo menos 10 años de seguimiento. Los estudios con seguimiento prolongado han demostrado una frecuencia de aproximadamente el 10% de adenocarcinoma gástrico, después de por lo menos 15 años de seguimiento <sup>(10)</sup>.

## GASTRECTOMÍA

Los pacientes sometidos a gastrectomía por presentar una enfermedad benigna están en situación de mayor riesgo para desarrollar un adenocarcinoma 15 o más años después de la gastrectomía. Los estudios con seguimiento prolongado indican un riesgo aumentado de adenocarcinoma gástrico de 50 a 70% después de 15 a 25 años. Los pacientes que fueron sometidos a gastrectomía subtotal o casi total fueron sometidos a vigilancia, observándose displasia cerca del sitio anastomótico. No está claro si los pacientes sometidos a una gastrectomía más limitada presentan un aumento similar en el riesgo para desarrollar adenocarcinoma gástrico <sup>(11)</sup>.

## INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*.

Existe evidencia sustancial que indica que la infección por *Helicobacter pylori* es una causa importante de gastritis crónica y úlcera péptica.

Existe evidencia epidemiológica vincula a el *Helicobacter pylori* con adenocarcinoma gástrico, aunque es altamente sugestivo, no resulta concluyente, ya que los estudios fueron realizados en investigaciones seroepidemiológicas que presentan limitaciones metodológicas importantes. A pesar de esto, en 1994 la agencia internacional para investigaciones del cáncer incluyó al *Helicobacter pylori* como un agente carcinógeno del grupo I, esta decisión se basó más en la relación epidemiológica entre el microorganismo y el cáncer gástrico que en el conocimiento del mecanismo fisiopatológico de la causa de la lesión.

El *Helicobacter pylori* es un bacilo gram negativo que sobrevive y crece bajo condiciones microaeróbicas y a pH ácido, características que le permiten colonizar la mucosa gástrica del ser humano. Aunque se llegó a considerar parte de la flora normal, su asociación con la enfermedad ácido-péptica se estableció en 1986 y poco tiempo después con el cáncer gástrico<sup>(13)</sup>.

La infección por *Helicobacter pylori* se vincula principalmente con el adenocarcinoma gástrico del antro y el cuerpo, ya sea en forma intestinal o difusa. En EE UU, donde gran parte de la población tiene estrato socioeconómico medio o elevado, se sabe que del 30 al 40% de la población presenta la infección; no obstante, se calcula que sólo 1% de tales pacientes desarrolla cáncer. Sin embargo, se estima que las personas infectadas tienen un riesgo seis veces mayor para desarrollar cáncer gástrico en comparación con las no infectadas. Se debe ser cauteloso al interpretar estos datos y no extrapolar en forma absoluta esta conclusión a la población latinoamericana, ya que presenta estratos socioeconómicos más bajos y con diferentes aspectos culturales, dentro de los cuales los hábitos dietéticos pueden ser un factor determinante. Por el contrario, la mayoría de los pacientes con cáncer gástrico presentan infección por *Helicobacter*

*pylori* en proporciones que varían entre 50 y 100% de los casos, de acuerdo con diferentes estudios a nivel mundial <sup>(14-15)</sup>.

En relación con la participación de *Helicobacter pylori* en el proceso de carcinogénesis, se consideran cinco factores esenciales:

1.- El estímulo inflamatorio en el tejido infectado, en donde los leucocitos polimorfonucleares y macrófagos infiltrados producen una enzima inducible en presencia de lipopolisacáridos bacterianos como lo es la sintetasa del óxido nítrico.

2.-La inducción de la proliferación del epitelio glandular de la mucosa.

3.-Una disminución de los niveles de ácido ascórbico en las células de la mucosa gástrica, que favorece alteraciones de los mecanismos antioxidantes de las células.

4.-La proliferación epitelial, que en presencia de una disminución en la capacidad antioxidante genera un mayor número de entradas al ciclo celular y expone el DNA al efecto de radicales libres y así, facilita las alteraciones estructurales y funcionales de genes involucrados en la proliferación celular o en los mecanismos supresores de tumores.

5.-Una asociación demostrada entre *Helicobacter pylori* y el desequilibrio de la proliferación y la apoptosis del epitelio gástrico, lo cual sugiere un daño a los mecanismo de regulación de proliferación celular <sup>(17-18)</sup>.

**Asociación de genotipos de *Helicobacter pylori* con el cáncer gástrico.**

La mayor parte de las cepas clase I de *Helicobacter pylori* sintetizan una proteína de 78 kD denominada citotoxina asociada al gen A (citotoxin associated gene A, CagA). Estas mismas cepas se distinguen porque sintetizan otra proteína de 86 kD que produce una reacción vacuolizante en las células gástricas llamadas VacA (vacuolating citotoxin A).

El gen que codifica para VacA es polimórfico. El polimorfismo se localiza en dos regiones: En el péptido señal (s1 y s2) o en la región media del gen (m1 y m2). El genotipo s1 (VacA s1) origina una citotoxina vacuolizante activa, mientras que el genotipo m1 aumenta su actividad, características contrarias al genotipo s2 y al m2, respectivamente. Así, se esperaría encontrar los siguientes genotipos: VacA s1 m1, VacA s1m2, VacA s2 m1 y VacA s2 m2.

La importancia clínica de la cepa 1 de *Helicobacter pylori* y de ambas proteínas con el respectivo genotipo, consiste en que el genotipo CagA+ expresa una proteína que produce daño celular por su efecto citotóxico, y que además es bastantes inmunogénica, por lo que se asocia con una mayor respuesta inflamatoria local. Se presenta en una proporción mayor en los pacientes con cáncer gástrico. De la misma manera, el genotipo VacA s1 m1 que sintetiza la citotoxina activa con un aumento en su actividad será la que origine mayor daño celular.

De la información anterior, se infiere que una cepa de *Helicobacter pylori* que exprese la proteína CagA+ y el genotipo VacA s1 m1m causará mayor efecto citotóxico e inmunogénico y, por lo tanto, mayor gravedad de daño a la mucosa gástrica y posible desarrollo de cáncer gástrico. Asimismo, las cepas de *Helicobacter pylori* con genotipos VacA s1 m2 tendrán una citotoxicidad moderada y las que expresan el genotipo s2 m2 se consideran citotóxicas.

Si bien se siguen conociendo mecanismo de acción más específicos de *Helicobacter pylori* en la inducción del proceso fisiopatológico del cáncer gástrico desde la reacción inicial inflamatoria, no se pueden dejar de considerar los otros factores involucrados en dicho proceso, ya que pueden resultar de igual o mayor importancia que el propio microorganismo. Por ejemplo, las condiciones de tensión emocional suelen favorecer el tabaquismo, las alteraciones en los hábitos alimentarios, la hipersecreción de ácidos gástricos y, por lo tanto, el contacto con factores carcinogénicos entre los cuales se encuentra *Helicobacter pylori*. Por otro lado, está la susceptibilidad genética, en donde las alteraciones estructurales y funcionales de genes que regulan la proliferación celular resultan ser determinantes para el desarrollo del cáncer gástrico.

## ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

Los pacientes con enfermedad de Ménétrier también parecen tener mayor riesgo para desarrollar adenocarcinoma, que en algunos informes es del 10 al 15%; pero esa condición es extremadamente rara, y los estudios informados pueden reflejar un sesgo de derivación u otros factores de confusión. Por el momento, los datos no son suficientes para una clara recomendación de vigilancia<sup>(19)</sup>.

## ANEMIA PERNICIOSA

Los pacientes con anemia perniciosa también están en situación de mayor riesgo para desarrollar adenocarcinoma gástrico. Sin embargo, solo del 5 al 10% desarrollan finalmente un adenocarcinoma gástrico; estas proporciones no son sustancialmente diferentes del riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico a lo largo de la vida. Sobre todo en los EE UU, donde la frecuencia de anemia perniciosa es baja, es probable que la vigilancia no esté indicada<sup>(12)</sup>.

La mayoría de los estudios epidemiológicos sugieren que los factores dietéticos contribuyen al desarrollo de este tipo de cáncer. Si bien raras veces los estudios son concluyentes o coincidentes, los datos disponibles sugieren que el riesgo para adenocarcinoma gástrico está aumentado en áreas de condición socioeconómica más baja, mayor consumo de tabaco, alcohol y acceso limitado tanto a la refrigeración y el almacenamiento apropiado de alimentos. Así como a las frutas y vegetales frescos. Inversamente, en las poblaciones que residen en áreas de condición socioeconómica elevada, con mayor acceso a la refrigeración y a frutas y vegetales frescos, parece haber una tasa notablemente más baja de adenocarcinoma gástrico.

## DIETA

En más de 30 estudios de casos y controles, y 6 estudios de cohortes realizados en diferentes poblaciones, se demostró que la dieta rica en frutas y vegetales frescos proporciona una consistente protección para el desarrollo de cáncer gástrico (tabla 4). Los estudios fueron realizados en diferentes áreas geográficas. Un panel de expertos recientemente revisó las conclusiones epidemiológicas y la evidencia



de laboratorio sobre la dieta y cáncer gástrico. Con las siguientes conclusiones: existe evidencia que la dieta rica en vegetales y frutas disminuye el riesgo de cáncer gástrico; los vegetales y frutas contienen muchos compuestos que pueden ser responsables de efectos protectores revelados por estudios epidemiológicos. El compuesto anticarcinógeno más probable son las vitaminas antioxidantes. Algunos estudios epidemiológicos han mostrado un efecto protector consistente en la asociación con altas dosis de vitamina C y  $\beta$ -caroteno. Sin embargo, mucha de la evidencia referente a la utilización de vitamina E y adenocarcinoma gástrico sugieren que no existe relación, aunque otros estudios reportan disminución del riesgo cuando se ingieren estas vitaminas (tabla 5).

La evidencia que relaciona el uso de refrigeración para preservar alimento está asociada con una reducción del riesgo que se puede considerar convincente. Este efecto es probablemente mediado a través de un decremento concomitante en la ingestión de sal en los alimentos o concomitante con el incremento en la ingesta de vegetales o frutas crudas. El incremento en la ingesta de sal esta asociado con un incremento en el riesgo, la probable via es la inducción de gastritis crónica. La evidencia por una asociación con sal sugiere que la vitamina C reduce el riesgo de adenocarcinoma gástrico y esto puede ser considerado como probable.

La evidencia que la ingesta alta de grano entero de cereal, té verde y carotenos, reducen el riesgo de adenocarcinoma gástrico, así como es evidente que la ingesta alta de asado a la parrilla y carne de barbacoa está asociado con un incremento en el riesgo de adenocarcinoma gástrico. La fibra, el selenio y el ajo disminuyen el riesgo de cáncer gástrico pero esta evidencia fue considerada como insuficiente<sup>(20-21-22)</sup>.

## TABACO

En 42 estudios donde se examinó el consumo del tabaco como un factor de riesgo de adenocarcinoma gástrico, se incluyeron 12 estudios de cohorte y 30 de casos y controles. Diez de los estudios de cohorte establecieron una posible asociación entre algunos factores como el uso de tabaco y el carcinoma gástrico, en comparación dos de ellos no pudieron comprobar esta asociación. Ocho de los estudios de

cohorte examinaron la relación índice tabáquico-efecto, tres de estos estudios establecieron una tendencia positiva en cuanto a la dosis-efecto pero los otros 5 estudios no lo hicieron. De los 30 estudios de casos-control, 19 establecieron una asociación entre algunos aspectos del uso del tabaco y el cáncer de estómago pero 11 no lo encontraron. En otros estudios (17) se examinó la relación entre dosis-efecto entre la suma del tabaco consumido y el riesgo de carcinoma gástrico. De estos, seis estudios reportaron que la dosis-efecto tuvo una tendencia positiva, en los otros once estudios, la tendencia entre dosis-efecto no resultó significativo.

En conclusión estos estudios sugieren que el tabaco tiene un papel en el adenocarcinoma gástrico. Se consideran los siguientes mecanismos: el efecto directo carcinogénico de la ingesta de tabaco o el humo del tabaco que incluye el desarrollo de lesiones gástricas precursoras como es la gastritis, úlcera péptica gástrica y la metaplasia intestinal. El efecto indirecto de inhalar humo de tabaco en carcinogénesis gástricas puede incluir tanto, las nitrosaminas generadas en el humo y la formación endógena de nitrosaminas por el humo<sup>(23)</sup>.

## ALCOHOL

La ingesta de alcohol está relacionada fuertemente con cáncer del tracto digestivo alto, y se estima un riesgo relativo para cáncer de la cavidad oral, faringe y esófago que se eleva 10 veces o más en los tomadores en comparación con los no tomadores. El patrón de riesgo con bebedores de alcohol es claramente diferente para cáncer gástrico, pero alguna relación es biológicamente posible. El alcohol puede contribuir como factor para causar irritación crónica de la mucosa. Gastritis crónica como una enfermedad que predispone a cáncer de estómago que es muy común en los alcohólicos<sup>(19)</sup>.

## CLASE SOCIAL Y OCUPACIÓN

Un gradiente inverso socioeconómico se observa en muchas poblaciones, el porcentaje de adenocarcinoma gástrico en grupos socioeconómicos bajos es dos a tres veces más alto que en clases más pudientes. Un riesgo muy alto ha sido ligado con industrias como la minería de carbón, pescadería y agricultura. Algunas

ocupaciones están claramente relacionadas con el nivel socioeconómico, pero también con estilo de vida y hábitos dietarios<sup>(18)</sup>.

En suma, existen diferentes factores de riesgo establecidos para desarrollar adenocarcinoma gástrico, algunos de estos aún están en controversia por lo que surge el interés en estudiar estos factores de riesgo en nuestra población y conocer si presentan un riesgo relativo alto para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico. Estos factores de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma gástrico, se clasifican como: a) definitivos con vigilancia, b) definitivos y c) posibles; existe controversia en los factores clasificados como posibles, ya que diferentes estudios los confirman, pero otros los descartan, entre estos se mencionan: Síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de Ménétrier, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, ingestión elevada de alimentos salados y/o ahumados, ingestión elevada de alimentos mal conservados, baja ingestión de frutas y vegetales e ingestión elevada de alcohol.

**Objetivo:** Conocer el riesgo relativo en el grupo de nuestros pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico en relación a los factores de riesgo clasificados como posibles descritos en la literatura comparados con un grupo control.

**Material y Métodos:** Se trata de un estudio de casos y controles, observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo. Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico durante un periodo de 5 años comprendidos desde Enero de 1998 hasta Diciembre del 2001 y un grupo control sin adenocarcinoma gástrico con el mismo tamaño de muestra e individuos pareados por edad y género. En ambos grupos se revisaron las siguientes variables: síndrome de Peutz-Jeghers, enfermedad de Ménétrier, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo (fumador moderado -6 a 15 cigarrillos al día-), ingestión elevada de alimentos salados o ahumados (> 3000 mg de sal en 24 hrs.), ingestión elevada de alimentos mal conservados (no uso de refrigerador para conservar alimentos), ingestión baja de frutas y vegetales (< 200 gr. al día de frutas y vegetales) e ingestión elevada de alcohol (más de 100 grs. a la semana). El análisis estadístico se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada de Mantel-Haenzen para determinar la significancia entre los dos grupos mediante el empleo de tablas de 2x2, para lo cual se utilizó el programa estadístico EPINFO 6. Si el número de cualquier celda fue menor de 5, se empleó la prueba exacta de Fisher. El riesgo relativo se calculó mediante el método de Woolf. El valor significativo de p se tomó como menor de 0.05.

**Resultados:** En un periodo de 5 años, el número de pacientes hospitalizados fue de 5 432, de los cuales 72 pacientes ingresaron con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico (todos confirmados por biopsia), de éstos 36 son del género femenino y 37 del masculino, con una relación de 1:1; la edad de presentación tuvo un rango de 27 a 84 años, con promedio de 56.53, la distribución por grupos de edad y genero se presentan en la tabla 6, llamando la atención el predominio de grupos menores a 60 años (58 pacientes 79%) que representa una diferencia significativa con lo reportado en la literatura donde los picos de presentación se observan por arriba de los 60 años. Del total de enfermos con adenocarcinoma gástrico ninguno tuvo diagnóstico de síndrome de Peutz-Jegher o enfermedad de Ménètrier, el riesgo relativo de el resto de los factores de riesgo se reporta de la siguiente manera: bajo nivel socioeconómico 62 casos y 46 controles con una  $p=0.0026$ ;  $RR=1.35$  [IC 95% = 1.10 a 1.65], tabaquismo 35 casos y 22 controles  $p= 0.02$ ;  $RR=1.59$  [IC 95%=1.04 a 2.43], ingestión elevada de alimentos mal conservados 51 casos y 35 controles  $p=0.007$ ;  $RR=1.46$  [IC 95% =1.10 a 1.93], ingestión elevada de alimentos salados 8 casos y 15 controles  $p=0.11$ ;  $RR=0.53$  [IC95%= 0.24 a 1.18], baja ingesta de frutas y vegetales 51 casos y 33 controles con  $p=0.0026$ ;  $RR=1.55$  [IC= 95% 1.15 a 2.07] e ingesta elevada de alcohol 33 casos y 26 controles con  $p=0.23$ ;  $RR=1.27$  [CI95%=0.85a1.89].

**Discusión:** El adenocarcinoma gástrico es una patología sin una etiología aun precisa, se han enumerado diferentes factores de riesgo, algunos son definitivos, pero otros permanecen aún en controversia. El síndrome de Peutz-Jegher y la enfermedad de Ménétrier son entidades a las que se les clasifica como factor de riesgo para desarrollo de adenocarcinoma gástrico, pero son poco frecuentes, en nuestro grupo de enfermos donde el número no es extenso, no se encontró ninguna de estas enfermedades. De las variables estudiadas se encontró mayor frecuencia de los factores analizados en los casos que en los controles en las siguientes:

a) Bajo nivel socioeconómico, pero como sabemos nuestro centro hospitalario atiende a una población preferentemente de nivel socioeconómico bajo y es infrecuente que personas de nivel medio o alto acudan a nuestro hospital, pero como se ha descrito en la literatura mundial el cáncer gástrico está en relación con el nivel socioeconómico, seguramente por sus hábitos y costumbres, ya que la mayoría de estos enfermos no cuenta con acceso a refrigeración para conservar adecuadamente sus alimentos, así como tener restringido el acceso a frutas y verduras frescas, observando también un incremento en la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* ya que la vía de contaminación es oro fecal o de agua o alimentos contaminados.

b).- Tabaquismo donde el número de casos fue más frecuente que el de controles se sabe que las nitrosaminas endógenas o exógenas juegan un papel relevante en la génesis de diferentes tipos de cáncer, sobre todo del tubo digestivo alto, que incrementa hasta diez veces o más en comparación con los sujetos que no fuman, por lo que su relevancia en este tipo de tumor deberá ser considerado.

c).- Alimentos mal conservados y baja ingesta de frutas y verduras son rubros que tiene directa relación con el poder adquisitivo, como se comentó, la poca o nula disposición a mecanismos de conservación (refrigerador) en nuestros enfermos está en relación a su nivel socioeconómico, ya que la mayoría del grupo con adenocarcinoma gástrico no contó en su momento con este tipo de medidas siendo entonces un número mayor en casos que en los controles con p significativas.

d).- En relación a la ingesta elevada de alcohol, en donde se observo también mayor frecuencia en los casos que en los controles, sabemos que en nuestra población el alcoholismo en hombres y mujeres es frecuente, y que esto pudiera condicionar gastritis crónica y de esta

manera promover la aparición de adenocarcinoma gástrico aunado al resto de factores de riesgo, que al combinarse pueden generar cáncer gástrico.

De las variables analizadas en donde el factor de riesgo fue más frecuente en los controles que los casos se encontró solamente la ingesta elevada de alimentos salados, aunque no se ha determinado en forma objetiva la cantidad diaria que se debe considerar como "normal" de sal en un día, nosotros tomamos en forma arbitraria la cantidad que marca el programa nacional de educación para la hipertensión arterial en donde se acepta que la ingesta de sodio sea menor a 2300 mg, pero otras organizaciones aceptan hasta 3000 mg pero esto solo está en relación a el control de la hipertensión arterial, y hasta el momento no existen estudios donde se concluya la cantidad que se considere como elevada para promover la génesis de cáncer gástrico, pero por lo pronto en nuestro grupo estudiado, esta no constituye como tal un factor de riesgo para desarrollo de adenocarcinoma gástrico, pero sin duda deberá estudiarse en forma más extensa.

Es muy probable que un solo factor de riesgo no genere per se adenocarcinoma gástrico, pero la suma de estos sean determinantes en la génesis de adenocarcinoma gástrico, la realización de estudios prospectivos y con medidas menos arbitrarias como las que utilizamos serán importantes para conocer si en realidad todos estos factores son predisponentes en forma directa al desarrollo de adenocarcinoma gástrico.

Latino América	Hombres	Mujeres
Costa rica	46.3	21.3
Colombia	36.3	19.9
Brasil	33.8	8.9
Ecuador	29.5	22.7
Perú	29.9	26.4
Paraguay	14.4	5.8
Cuba	9.8	5.0
México	17.3	7.3

**TABLA 1. PORCENTAJE DE INCIDENCIA ANUAL DE CÁNCER  
GÁSTRICO POR GÉNERO 1983-1987**

Porcentaje por 100 000 hab

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



**Definitivos y vigilancia sugerida**

Displasia de alto grado  
Poliposis adenomatosa familiar  
Adenomas  
Esófago de Barrett (cardias y unión gastroesofágica)

**Definitivos**

Metaplasia intestinal  
Gastritis atrófica crónica  
Infección por *Helicobacter pylori*  
Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (Lynch II)

**Probables**

Posgastrectomía (más de 20 años)  
Anemia perniciosa

**Posibles**

Síndrome de Peutz-Jeghers  
Enfermedad de Ménétrier  
Hamartomas  
Bajo nivel socioeconómico  
Tabaquismo  
Ingestión elevada de alimentos salados o ahumados  
Ingestión de alimentos mal conservados  
Baja ingestión de frutas y vegetales  
Ingestión elevada de alcohol

**Cuestionables**

Pólipos hiperplásicos  
Pólipos de glándulas fúndicas  
Úlceras gástricas benignas

**TABLA 2. FACTORES DE RIESGO DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

Anormalidades	Gen	Frecuencia aproximada %
Aneuploidía del DNA Gen supresor tumoral (pérdida alélica)	p53 APC MCC DCC	70% 60% 30% 30%
Inestabilidad microsatélite Amplificación de oncogenes	K-sam c-met erb B-2	15% 7% 7%
Mutaciones de oncogenes	ras	5%

**TABLA 3. ANORMALIDADES GENÉTICAS EN EL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO**

Autor	Asociación significativa	
Estudio	Negativo	Positivo
Graham 1972	Vegetales crudos, lechuga	papa
Haenszel 1972	Tomates, apio, maiz	Vegetales curtidos
Bjelke 1974	Vegetales y frutas	Frutas enlatadas
Bjelke 1974	Tomates	Frutas enlatadas
Modan 1974	Sumo, berenjena	-
Haenszel 1976	Cereal, lechuga, frutas	-
Correa 1985	Lechuga, tomates, brócoli, frutas, jugo de frutas	-
Risch 1985	Cítricos, alimentos ricos en fibra	-
Tajima & Tominaga 1985	-	Espinacas, pepino verde, repollo, calabaza
Trichopoulos 1985	Vegetales, lechuga, limones	-
Jedrychowski 1986	Vegetales y frutas	-
La Vecchia 1987	Vegetales verdes, cítricos	-
Hu et al	Espinacas, berenjena	-
You et al 1989	Vegetales fresco, papas, semillas	-
Buatti 1989	Tomates, cítricos	-
Demires 1990	Cítricos, vegetales verdes	-
Kato 1990	Vegetales crudos	-

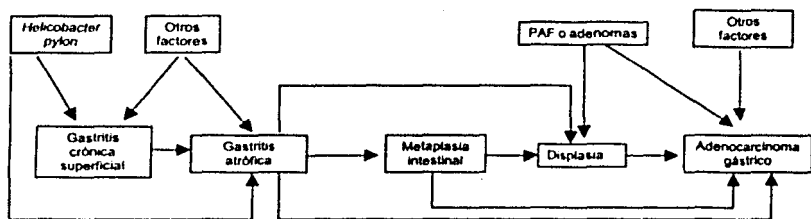
**TABLA 4. RESULTADOS EN ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES RELACIONADOS CON LA INGESTA DE FRUTAS Y VERDURAS EN CÁNCER GÁSTRICO.**

Estudio	País	$\beta$ carotenos	Retinol	Acido Ascórbico	$\alpha$ tocoferol	Folato	Calcio	Nitros
Bulatti	Italia	0.9	1.0	0.5	0.6	-	0.9	1.2
Boeing	Alemania	1.4	-	0.4	-	-	0.7	-
Ramon	España	0.5	-	0.4	0.8	-	1.9	-
Hansson	Suiza	0.7	0.7	0.7	0.9	-	1.1	-
La Vecchia	Italia	0.4	0.9	0.5	0.9	1.3	1.4	1.4

**TABLA 5. INGESTA DE MICRONUTRIENTES Y RIESGO DE CÁNCER GÁSTRICO. RAZÓN DE MOMIOS PARA NIVELES DE CONSUMO ALTO Y BAJO EN ESTUDIOS EUROPEOS.**

Décadas	20-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90	Total
Hombres	5	2	9	11	9	9	2	47
Mujeres	2	3	4	6	5	5	1	26
Total	7	5	13	17	14	14	3	73

**TABLA 6: GRUPOS POR EDADES Y GÉNERO.**



**FIGURA 1. SECUENCIA DE SUCESOS HISTÓLOGICOS EN LA PROGRESIÓN HACIA EL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO Y FACTORES CONTRIBUYENTES AMBIENTALES.**

## REFERENCIAS:

- 1.-Parkin DM, Pisan P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1999. *Int J Cancer* 1999;80:827-41
- 2.-Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1996;8: 1-27
- 3.-Crawford JM. The gastrointestinal tract. In Cotran, R., *PathologicBasis of disease*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia. W.B. Saunders 1994 p. 755.
- 4.-Blot WJ. Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardias. *JAMA* 1991;265:1287.
- 5.-Kabat G, Ng W, Wynder E. Tobacco, alcohol intake, and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardias. *Cancer Causes Control* 1998;4: 123.
- 6.- Ramon JM, Serra L. Dietary factors and gastric cancer risk. A case-control study in Spain. *Cancer* 1999;71:1731.
- 7.-Hansson LE, Baron J, Nyren O et al. Tobacco, alcohol an the risk of gastric cancer: A populations-based case control study in Sweeden. *Int J Cancer* 2001;57: 26.
- 8.-Correa PI. Human gastric carcinogeneis: A multistep and multifactorial process. *Cancer Res* 2001;52:6735.
- 9.-Luk GD. Diagnosis and therapy of hereditary polyposis syndrome. *Gastroenterologist* 1999;3:153.
- 10.-Kato I, Tominaga S. Ito Y et al. Atrophic gastritis and stomach cancer risk: Cross-sectional analises. *Jpn. J Cancer Res* 1998; 83:1041.

11.-Lundegardh G, Ekblom A, McLaughlin JK et al. Gastric cancer risk after vagotomy, Gut 1994;35:946.

12.-Affronti J, Baillie J. Gastroscopic follow-up of pernicious anemia patients. Gastrointest Endosco 1998;40:129.

13.-Muñoz N. Is *Helicobacter pylori* a cause of gastric cancer? An appraisal of the seroepidemiological evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998;3:445-51.

14.-Muñoz N, Pisani P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;6:1097-103.

15.-Correa P, Fox J, Fontham E, et al. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer 1999;66:2569-74.

16.-Pérez-Pérez GI, Bhat N, Gaensbauer J, et al. Country –specific constancy by age in *cagA*+ proportion of *Helicobacter pylori* infections. Int J Cancer 1999;72:453-6.

17.-López Carrillo L, Fernández-Ortega C, Robles Díaz G, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Mexico. A challenge for prevention and population control. Rev Gastroenterol Mex 1997;62:22-8.

18.-Kune GA, Vitetta L. Smoking and tobacco as an aetiologic factor in gastric carcinoma. Gastrointest Cancer 2001;1:33-8.

19.-Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol and the risk of cancers of the stomach and colon-rectum. Dig Dis 1994;12:276-89.

20.-Parkin DM Whelan SL, Ferlay J, et al. J Cancer incidence in five continents. Vol. VII IARC Scientific Publications. No. 143. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.

21.-Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. Salud Publica Mex. 1997;39:318-30.

22.-World Cancer Research Fund. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington (DC): World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. 1999.

23.-Langman MJS: Genetic influences upon gastric cancer frequency. In: Reed PI; Hill MJ, editors. Gastric carcinogenesis. Amsterdam , New Yor, Oxford: Excerpta Medica; 1988 p. 81-6.

24.-Guilford P, Hopkins, J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature 1998;392:402.

25.-Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep an multifactorial process.firts American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology an prevention. Cancer Res 1998;52:6735-40.