



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PARA EVALUAR FACTORES DE RIESGO Y  
PROTECCIÓN PARA CÁNCER GÁSTRICO /METAPLASIA INTESTINAL EN PACIENTES  
DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN QUITO ECUADOR.

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar por el título de Médico Cirujano

Profesor Guía  
Marco Fornasini

Autor  
Andrés Felipe Mercado González

Año  
2014

## **DECLARACIÓN PROFESOR GUÍA**

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

---

Marco Fornasini

M.D., Ph.D En Epidemiología

CI: 1704173143

### **DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE**

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se representaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

---

Andrés Felipe Mercado González

CI: 1716402100

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por proveerme la fuerza necesaria para desarrollar mis capacidades y por darme la motivación suficiente para culminar este trabajo.

A mis padres, eje de mi vida, quien con su amor y paciencia me han apoyado en cada momento, sin ellos no lo habría logrado.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Marco Fornasini, por ser un ejemplo admirable para mí y a todos los médicos ecuatorianos, por la guía que brindó y por el tiempo dedicado a este estudio de investigación.

No puedo dejar de mencionar a la prestigiosa Universidad de las Américas en la cual viví los años más maravillosos de mi vida y me permitió conocer

## **DEDICATORIA**

A mis padres por ser las personas que me han acompañado durante todo mi trayecto estudiantil y de vida, que con sus consejos han sabido guiarme para culminar mi carrera profesional.

A mi hermana quien siempre ha estado junto a mí y brindándome su apoyo, velando por mí durante este arduo camino para convertirme en un profesional.

A mis profesores, gracias por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

# **Estudio de casos y controles para evaluar factores de riesgo y protección para cáncer gástrico /metaplasia intestinal en pacientes del hospital Carlos Andrade Marín Quito Ecuador.**

**Ivan Salvador, Andrés Felipe Mercado, Marco Fornasini.**

Departamento de Gastroenterología del Hospital Carlos Andrade Marín

## ***Antecedentes:***

El cáncer gástrico ocupa el primer puesto en mortalidad con relación a los otros cánceres en el Ecuador, según cifras del Registro Nacional de Tumores, durante el año 2013, con una mortalidad de 2354 (mujeres: 917 y hombres: 1437), lo que representa 11,5 por 100.000 en mujeres y 18,4 por 100.000 en hombres. En el año 2012 fueron reportados alrededor de 1 millón de nuevos casos de cáncer gástrico, ubicándolo como el quinto cáncer más común luego del cáncer de pulmón, mama, colorectal y próstata. La mortalidad por esta malignidad ocupa el tercer puesto a nivel mundial para ambos sexos.

En vista de la gran importancia que tiene en el mundo y en el Ecuador el cáncer gástrico es indispensable crear un plan de prevención y promoción de salud para disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer gástrico en Ecuador que incluya un aumento de casos que sean detectados en estadios tempranos.

***Objetivo:*** El objetivo de éste estudio fue evaluar posibles factores de riesgo y de protección de cáncer/metaplasia del estómago. Este estudio, a más de los factores de riesgo tradicionales ya conocidos evalúa principalmente nuevos factores de riesgo y protección relacionados con estilos de vida, incluyendo factores con insuficiente evidencia.

**Método:** Se trata de un estudio de casos y controles realizado entre octubre 2006 y diciembre de 2008. Se tomaron pacientes consecutivos diagnosticados por histopatología con metaplasia gástrica incompleta (N=53) y cáncer gástrico (N=60) todos los cuales fueron definidos como casos (N=113). Adicionalmente, pacientes consecutivos con gastritis no atrófica, comparables en edad y sexo a los casos fueron incluidos en el grupo de control (N=114), dando un total de 227 sujetos. Se calcularon las razones de productos cruzados de los diferentes posibles factores de riesgo/protección.

**Resultados:** Factores de riesgo significativamente asociados a la presencia de cáncer gástrico fueron el consumo de comida recalentada al menos 3 veces por semana: OR: 4.57 IC: 2.2–9,5 y el añadir extra sal a más del 50% de la comidas con un OR: 1.32 IC: 1.04–1.67. Factores de protección de cáncer/metaplasia gástrica, con significancia estadística fueron el uso de AINEs con un OR: 0.39 IC: 0.19–0.83, la edad menor o igual a 57 años con OR: 0.38 IC: 0.18–0.79 y finalmente el haber recibido tratamiento para la infección por *H. pylori* con OR: 0.33 IC: 0.16–0.71.

**Conclusión:** El consumo frecuente de comida recalentada y agregar sal adicional a más del 50% de las comidas fueron predictores de tener metaplasia gástrica o cáncer. Por otro lado, el consumo de antiinflamatorios no esteroidales y haber tenido tratamientos contra el *Helicobacter Pylori*, fueron predictores importantes de no tener esta patología.

**Palabras claves:** cáncer gástrico, metaplasia, factores de riesgo/protección

## 1. Introducción

El cáncer gástrico es el segundo tipo de cáncer más comúnmente diagnosticado en Ecuador, y ocupa el primer puesto en mortalidad con relación a los otros cánceres en el Ecuador, según cifras del Registro Nacional de Tumores, durante el año 2013, con una mortalidad de 2354 (mujeres: 917 y hombres: 1437), lo que representa 11,5 por 100.000 en mujeres y 18,4 por 100.000 en hombres, y el cuarto tipo de cáncer con mayor mortalidad a nivel mundial (Fock et al., 2008), sin embargo, para el 2012 el cáncer de estómago fue la tercera causa de muerte por cáncer en ambos sexos en todo el mundo. (World Health Organization, 2012). A pesar de que la mortalidad estandarizada por edad y la incidencia han disminuido gradualmente es los últimos dos decenios a nivel mundial (World Health Organization, 2012). Esta disminución se presenta principalmente en los índices de cáncer gástrico no del cardias (bien diferenciado o intestinal) (Anderson et al., 2010). El cáncer gástrico del cardias (indiferenciado), el cual solía

ser poco común, ha subido en incidencia en décadas recientes (de Martel, Forman, & Plummer, 2013). Más del 70 % de los casos ocurren en países en vías de desarrollo y la mitad del total mundial se produce en Asia oriental (principalmente en China). La tasa de mortalidad más altas está en Asia del Este (24 por 100.000 en hombres, 9,8 por 100.000 en las mujeres), la tasa más baja se encuentra en América del Norte (2,8 y 1,5, en hombres y mujeres, respectivamente). Altas tasas de mortalidad también están presentes en ambos sexos en Europa Central y Oriental, y en Centro y Sur América. World Health Organization, 2012). El diagnóstico suele hacerse en estadios tardíos (IV), con un porcentaje del 60,5% y siendo para los otros estadios (I) del 15%, (II) 10,5% y (III) 14% (SOLCA, 2003-2005).

Actualmente, están bien establecidos algunos factores de riesgo y protección. Como factores de riesgo están: la infección del tracto digestivo por el *Helicobacter pylori* (H. pylori) como se expone en la revisión realizada por Rocco y Nardone en la que los estudios

demuestran un incremento en el riesgo de cáncer gástrico en todas las cohortes analizadas (OR que va desde 1.06; 95% CI 0.80-1.40 a 6.0; 95% CI 2.1-17.3) (Rocco & Nardone, 2007).

Desde que la infección empieza hasta que el cáncer es detectado, existe un largo periodo de latencia, alrededor de 7,8 años como lo explica uno de los más grandes estudios prospectivos que abordan *H. pylori* y el riesgo de cáncer (Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, 2001), el cual durante este período un proceso precanceroso prolongado se lleva a cabo, representado por una "cascada" de eventos bien caracterizados los mismo que se presentan en etapas histopatológicas secuenciales: gastritis no atrófica crónica activa (siendo la causa más común de la gastritis el *H. pylori*); gastritis atrófica multifocal; metaplasia intestinal (completa, a continuación, incompleta); displasia; y el carcinoma invasivo (Correa, 1992).

Existen varios factores de riesgo de cáncer gástrico bien documentados, entre estos están: 1.Ambientales:

dieta (sal, alimentos salados, alimentos conservados en sal, compuestos nitrosos, folatos), obesidad, cigarrillo, *Helicobacter Pylori*, Epstein-Barr virus, alcohol, estatus social bajo, cirugía gástrica previa; 2. Factores relacionados con el huésped: grupo sanguíneo, predisposición familiar, cáncer gástrico difuso hereditario, polimorfismos genéticos, pólipos gástricos, ulcera gástrica, gastropatía y síndromes de inmunodeficiencia hipertróficas, anemia perniciosa.

Entre los factores de riesgo mencionados, el tabaquismo es uno importante ya que incrementa de manera importante el riesgo relativo de cáncer gástrico, los RR combinados multivariados (95% IC) para los fumadores actuales y ex fumadores en comparación con los sujetos que nunca habían fumado fueron 1,84 (1,39-2,43) y 1,77 (1,29 a 2,43), respectivamente. Cuanto mayor fue el número de cigarrillos fumados por día mayor fue el riesgo (tendencia  $p < 0,05$ ). El aumento significativo en el riesgo de los ex fumadores se mantuvo hasta por 14 años después de dejar de fumar. Un

aumento del riesgo se observó para el cáncer del antro (bien diferenciado), pero no para cardias (indiferenciado). (Koizumi et al., 2004) (Smyth et al., 2012).

La relación entre consumo de sal y cáncer gástrico es controvertida, ya que algunos estudios reportan que no hay relación entre el consumo de sal y el cáncer gástrico. Un estudio sobre la ingesta de sal y metaplasia gastrointestinal reveló una tendencia positiva pero no se observó significancia estadística (Dias-Neto, Pintalhão, Ferreira, & Lunet, 2010). Otro estudio de revisión sistemática realizado encontró un odds-ratio con asociación positiva significativa entre el consumo alto de sal y el cáncer gástrico en comparación con una baja ingesta de sal (OR=2,05, 95% CI [1.60, 2.62]; (Ge et al., 2012). Un estudio con ratones sugiere que la alta ingesta de sal daña la mucosa del estómago y aumenta la susceptibilidad a la carcinogénesis en roedores (Tatamatsu et al., 1975) (Hanawa et al., 1980). El cambio proliferativo

inducido puede actuar promoviendo el efecto de carcinógenos derivados de alimentos. El consumo de alimentos salados parece aumentar la posibilidad de que la infección por *H. pylori* se mantenga en el tiempo (S Tsugane, Tei, Takahashi, Watanabe, & Sugano, 1994)(Fox et al., 1999). Además, una interacción sinérgica entre la infección por *H. pylori* y la ingesta de alimentos salados que aumentan el riesgo de cáncer gástrico también se ha reportado en algunos estudios, presentando 10 veces más riesgo de cáncer gástrico temprano que los sujetos sin infección por *H. pylori* y con un baja preferencia salada (valor p para la interacción = 0,047) (HR, 2.87; 95% CI, 1.14–7.24). (Shikata et al., 2006)(Kang, Shim, Choe, & Hong, 2003) (Machida-Montani et al., 2004), pero no en todos los estudios de casos y controles la diferencia ha sido estadísticamente significativa (OR=1.35, 95% CI: 0.85–2.15) (Peleteiro, Lopes, Figueiredo, & Lunet, 2011). En 2007, la sal y los alimentos salados fueron clasificados como probables factores de riesgo para el cáncer

gástrico (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 2007).

Tomar alcohol, en comparación con no tomar presentó un riesgo relativo (RR) de 1,07 [intervalo de confianza del 95% (IC) 1.01 a 1.13] para los bebedores de alcohol y de 1,20 (IC del 95%: 1,01 a 1,44) para los grandes bebedores de alcohol ( $\geq 4$  bebidas al día). Las estimaciones agrupadas fueron más altas para el cáncer gástrico no cardias (RR para los bebedores pesados = 1,17, IC del 95%: 0,78 a 1,75) que en el cardias gástrico (RR = 0,99, IC del 95%: 0,67 a 1,47) adenocarcinoma. El modelo de relación dosis-respuesta estimó un RR de 0,95 (IC 95% 0,91-0,99) para los 10 g / día y 1,14 (IC del 95% 1.08 a 1.21) para los 50 g / día. Estos datos no proporcionan pruebas concluyentes de una falta de asociación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de cáncer gástrico. Hubo, sin embargo, una asociación positiva con el consumo excesivo de alcohol (Tramacere et al., 2012). Como explican algunos estudios,

controversialmente esto se puede deber a que el consumo excesivo de alcohol puede causar gastritis crónica, que podría predisponer al cáncer (Correa, 1988) (Salaspuro, 2011).

Los estudios observacionales (Rocco & Nardone, 2007)(De Stefani et al., 2004) (Tsugane & Sasazuki, 2007), han demostrado el riesgo de un alto consumo de encurtidos o comida ahumada con un OR 28.031 (13.884- 56.588). Por otro lado, el consumo de verduras y frutas frescas, han sido reportados como factores de protección. (Rocco & Nardone, 2007)(Terry, Gaudet, & Gammon, 2002) (Palli, 2000). Los estudios de cohortes han sido menos consistentes. Un metaanálisis de 17 estudios encontró una asociación global más débil en la reducción del riesgo de cáncer gástrico de alto consumo de frutas ( RR 0,90 , IC 95 % 0,83-0,98 ), pero no hubo ningún efecto de protección perceptible a partir de los vegetales (RR 0,96, IC del 95%: 0,88 a 1,06 ) (Q. Wang et al., 2014).La protección ofrecida por las verduras y frutas es más probable en relación con su contenido de

vitamina C, que se cree que reduce la formación de compuestos carcinógenos N-nitroso en el interior del estómago. Verduras cocidas no muestran el mismo efecto protector como vegetales crudos.

Históricamente, el cáncer gástrico ha sido uno de los principales tipos de cáncer en Suramérica, siendo Ecuador y Chile los países más afectados. En esta región se ha establecido como el tercer tipo de cáncer más común.

Se estimaron casi un millón de nuevos casos de cáncer de estómago en el 2012 (952.000 casos, el 6,8% del total de los cánceres), por lo que es el quinto cáncer más común en el mundo, después del cáncer de pulmón, de mama, colorrectal y de próstata. (World Health Organization, 2012)

Los casos de cáncer gástrico ubicados en el cardias comprenden apenas del 4-5% y corresponden al tipo indiferenciado. (A. Shin et al., 2011). La ubicación habitual de las neoplasias gástricas es distante al cardias por lo que este estudio se

centró principalmente en los factores de riesgo asociados al estilo de vida del cáncer gástrico no cardias o bien diferenciado.

Además de los factores de riesgo y protección mencionados anteriormente, existen otros factores poco estudiados tales como la ingesta de comidas recalentadas, el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), el cepillado dental, la ingesta de bebidas carbonatadas, etc.

El objetivo del presente estudio fue comparar la prevalencia de exposición a los factores anteriormente indicados entre los casos y los controles para establecer factores de riesgo y de protección del cáncer/metaplasia de estómago.

## **2. Materiales y Métodos**

Este estudio de casos y controles fue realizado entre octubre 2006 y diciembre del 2008. Los casos fueron pacientes consecutivos con diagnóstico nuevo de cáncer gástrico o metaplasia gástrica diagnosticados en un Hospital grande de Quito. Para establecer el

diagnóstico de cáncer gástrico o metaplasia gástrica se utilizó el resultado del examen histopatológico.

Los controles fueron sujetos consecutivos que acudieron al servicio de gastroenterología del mismo centro hospitalario, durante la misma época, comparables en edad y sexo a los casos y que en su examen histopatológico no presentaron cáncer, o lesiones pre-neoplásicas (atrofia, metaplasia intestinal, o displasia gástrica severa).

Tanto a los casos como a los controles se les realizó una entrevista personal con un cuestionario que fue diseñado específicamente para este estudio y se les pidió autorización bajo consentimiento informado de participación. El protocolo fue aprobado por el departamento de docencia e investigación institucional.

Previo al estudio se realizó una pequeña prueba piloto para validar la claridad y entendimiento del

lenguaje del cuestionario, por parte de los pacientes. El cuestionario utilizado era estructurado, dividido en una sección de factores socio-demográficos y la segunda parte enfocada en los estilos de vida. La entrevista fue realizada por un médico quien desconocía el diagnóstico de los pacientes.

Los controles debían cumplir también con los criterios de inclusión que cumplían los casos exceptuando la presencia de cáncer/metaplasia.

Con el fin de incrementar el entendimiento de las correlaciones y el poder estadístico del estudio, se incluyó un tercer grupo de pacientes con lesiones pre-neoplásicas avanzadas como es la metaplasia intestinal incompleta. Los criterios de inclusión de los sujetos de este grupo fueron los mismos que los mencionados para los dos grupos anteriores.

Se seleccionaron pacientes consecutivos que recientemente fueron diagnosticados por histopatología con metaplasia gástrica incompleta (N=53) y cáncer gástrico (N=60), participaron en el estudio y fueron definidos como

casos (N=113). Adicionalmente, pacientes con gastritis no atrófica fueron incluidos en el grupo de control (N=114), dando un total de 227 sujetos.

#### **Calculo del tamaño de la muestra:**

Se tomó como la variable primaria de este estudio el consumo de comidas recalentadas por lo cual el cálculo del tamaño de muestra se centró en esta variable.

#### **Parámetros utilizados para el cálculo del tamaño de la muestra:**

Nivel de confianza: 95%

Poder estadístico: 80%

Relación de controles/casos: 1:1

Prevalencia de exposición a comidas recalentadas entre los controles: 50%

Prevalencia de exposición entre los casos: 70%. El tamaño de muestra requerido fue de 104 casos y 104 controles y un tamaño total de muestra de 208 sujetos. El tamaño de muestra fue calculado por el método de Fleiss utilizando el programa "openepi"

#### **Análisis Estadístico:**

Se realizaron tablas cruzadas 2X2 en la que en las columnas se ubicaron los casos y los controles y en las filas si son expuestos o no expuestos. Para todas las variables de estudio se calcularon las razones de productos cruzados con sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

Para las variables continuas se estableció diferencias entre los grupos con las pruebas de ANOVA. Finalmente para obtener razones de productos cruzados ajustada por posibles variables de confusión se utilizaron modelos de regresión logística.

### **3. Resultados**

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre casos/controles: edad ( $62.0 \pm 13.4$  vs.  $53.3 \pm 13.1$  ( $p=0.000$ )), ingresos < 400\$ dólares 54.6% vs. 67.6% ( $p=0.036$ ), raza mestiza 77.7% vs. 62.9% ( $p=0.000$ ) y género femenino 49.6% vs. 27.1% (OR: 2.6 95% CI: 1.6 – 4.5).

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre casos/controles en residencia

urbana, educación, ocupación y número de miembros en la familia.

**Tabla 1.**

**Resultados: Factores de Estilo de vida**

En la regresión logística, los factores de riesgo estadísticamente significativos de cáncer/metaplasia gástrica fueron: el consumo de comida recalentada al menos 3 veces por semana con un OR: 4.57 IC: 2.2–9,5, el añadir sal adicional a más del 50% de las comidas presentó un OR: 1.32 IC: 1.04–1.67. Adicionalmente, el sexo masculino presentó un OR elevado pero no significativo de 1,76 IC: 0,83–3,73.

Como factores de protección de cáncer/metaplasia gástrica, con significancia estadística se identificaron el uso de AINEs (OR: 0.39 IC: 0.19–0.83, la edad menor o igual a 57 años (OR: 0.38 IC: 0.18–0.79) y finalmente el haber recibido tratamiento para la infección por H. pylori (OR: 0.33 IC: 0.16–0.71).

Otros factores relacionados al estilo de vida que no resultaron estadísticamente significativos fueron: cepillado de dientes > una vez al día, ningún consumo de drogas de recreación, consumo de productos lácteos al menos cada dos días, consumo de huevos por lo menos cada dos días, consumo de agua no potable, consumo diario de habichuelas (ejotes, judías verdes, frijoles verdes, habas verdes), consumo diario de sodas (colas, gaseosas), consumo diario de agua mineral, fumador actual, consumo de licor al menos una vez por semana, recibió tratamiento antiparasitario al menos una vez al año, historia de familiar de primer grado con cáncer gástrico, historia de familiar de primer grado con cualquier cáncer, consumo de comida enlatada más de una vez por semana, tener refrigerador en casa, lavado de manos antes de comer, consumo de suplementos vitamínicos > 2 botellas por año, antecedente de colecistectomía.

**Tabla 1**

**Tabla 1. Predictores mas importantes\* de Cáncer Gástrico en el modelo de regresión logística.**

<b>Variable</b>	<b>OR (95% CI)</b>	<b>P-Valor</b>
<b>Género: Masculino</b>	<b>1.76 (0.83-3.73)</b>	<b>0.139</b>
<b>Edad: ≤ 57</b>	<b>0.38 (0.18-0.79 )</b>	<b>0.009</b>
<b>Consumo de comida recalentada &gt; 3 veces por semana</b>	<b>4.57 (2.2-9.5)</b>	<b>0.000</b>
<b>Añadir sal a más de la mitad de las comidas</b>	<b>1.32 (1.04-1.67)</b>	<b>0.023</b>
<b>Historia de tratamiento para Helicobacter Pylori</b>	<b>0.33 (0.16-0.71)</b>	<b>0.004</b>
<b>Consumo de AINEs**</b>	<b>0.39 (0.19-0.83)</b>	<b>0.014</b>

<b>al menos una vez al mes</b>		
<p><b>* Modelo (n=180) explica el 78.9% de la variabilidad de cáncer gástrico</b></p> <p><b>** AINEs= Antiinflamatorios No Esteroideos</b></p>		

## **Discusión**

Diversas revisiones sistemáticas han demostrado la relación entre la mayor cantidad de sal ingerida en las comidas y el desarrollo de cáncer gástrico. Estudios realizados en países como China y la India, poblaciones conocidas por sus costumbres alimenticias ricas en condimentos, sustentan la relación entre el consumo de sal y el cáncer gástrico, el mismo que es considerado en estas naciones como un verdadero problema de salud pública. Es importante recalcar que la cuantificación real de sal por comida se puede hacer únicamente de forma subjetiva.

El adicionar sal a más del 50% de las comidas es un hábito de riesgo demostrado en varios estudios (Shoichiro Tsugane, 2005) fue un predictor positivo de tener metaplasia gástrica o cáncer con un OR: 1.32 IC: 1.04–1.67, mientras que el comer comida recalentada es un factor de riesgo no bien establecido y estudiado.

Como se explica en el meta análisis (Tian, Zhao, Liu, & Li, 2010) el consumo de AINEs (Antiinflamatorios No Esteroidales) es predictor importante para no padecer esta patología RR 0,81 (0,73 hasta 0,89), esto concuerda con nuestro estudio el cual también muestra ser un factor de protección de cáncer/metaplasia gástrica, con significancia estadística con un OR: 0.39 IC: 0.19–0.83, esto también se aplica para cáncer colorrectal como muestran estudios donde muestran una reducción en el del 1,76 por ciento (0,61 a 2,91,  $p = 0,001$ ) (Rothwell et al., 2011), y de igual manera para la historia de tratamientos contra HP (Helicobacter Pylori), concuerda con nuestro estudio el cual reporta un OR: 0.33 IC: 0.16–0.71. Muchos

investigadores han investigado esto, y se ha visto que los dos mecanismos principales por los que los AINEs se cree que actúan como agentes quimiopreventivos son la estimulación de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis, ya que se sabe que los AINEs suprimen la producción de ciclooxigenasa (COX), enzimas que están implicadas en la biosíntesis de la prostaglandina. (Thun, Henley, & Patrono, 2002).

La iniciación del proceso de la carcinogénesis se ha relacionado con el estrés oxidativo provocado por el óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) que se produce por las células inflamatorias en respuesta a la infección por *H. pylori*. El óxido de nitrógeno es mutagénico y pueden inducir anomalías en el ADN de las células epiteliales. iNOS se ha encontrado en el citoplasma de las células displásicas y carcinomas gástricos. Por otra parte, el apoyo al papel de estrés oxidativo y nitroso en la carcinogénesis gástrica es proporcionada por el hallazgo de que *H. pylori* aisladas de las

poblaciones de alto riesgo de cáncer tienen la capacidad de inducir la expresión excesiva de la iNOS y espermina oxidasa (SMO), enzimas vinculado al daño en el ADN.

Algunos estudios han encontrado que la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de desarrollar cáncer gástrico en poblaciones de alto riesgo después del tratamiento (Pisegna, Surti, & Scott, 2010), (Ma et al., 2012). Un meta-análisis que incluyó seis ensayos aleatorios, encontró tasas significativamente más bajas de cáncer gástrico en los pacientes que se les dio tratamiento (RR 0.66, IC 95% 0,46-0,95) (Ford & Forman, 2014), esto concuerda con los estudios realizados en este trabajo ya que demostró que el haber recibido tratamiento para la infección por *H. pylori* es un factor protector para dicha patología. (OR: 0.33 IC: 0.16–0.71).

Por otra parte el riesgo que conlleva la infección por *H. pylori* y el tabaco es equiparable al consumo de sal. Los estudios han demostrado que la infección crónica por *H. pylori*, causa úlceras y por ello puede

conducir a cáncer de estómago, y está estrechamente asociada con la ingesta de sal (Shoichiro Tsugane, 2005)(D Forman et al., 1991)(Beevers, Lip, & Blann, 2004). Se ha descubierto que la sal aumenta el crecimiento y la acción de la bacteria *H. pylori* lo cual, a su vez, aumenta el riesgo de cáncer. (Beevers et al., 2004) (Xiaoqin Wang, Terry, & Yan, 2008). La sal también puede actuar como un irritante y/o agente inflamatorio de la mucosa del estómago, lo cual la expone a agentes cancerígenos (Shikata et al., 2006)(Lambert & Hainaut, 2007).

### **Recomendaciones:**

Tomando en cuenta los factores de riesgo más fuertemente asociados (*H.pylori*, sal) países como el Reino Unido siendo uno de los países de occidente que más consumen sal, recomiendan un consumo de no más de 6 gramos al día, por su parte en el año 2003, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso reducir el consumo de cloruro de sodio a menos de 5 g/día tomando en cuenta su relación con muchas otras patologías. Las

personas consideradas con riesgo de padecer de cáncer de estómago deben tener un cuidado especial para asegurarse de mantener su ingesta de sal por debajo del máximo recomendado de 6g. Esto puede lograrse mediante cambios simples, como el menor consumo de alimentos procesados y la lectura de las etiquetas del producto antes de comprarlo. (He, Jenner, & Macgregor, 2010).

Siendo así, en la práctica clínica la cuantificación del consumo de sodio debería estimarse mediante cuestionarios o referentes subjetivos, sin embargo estrategias poblacionales y sus resultados podrían ayudar a la implementación de políticas de salud para disminuir el consumo de sal, y de forma individual mediante mediciones de laboratorio se podría controlar a aquellos pacientes e alto riesgo de padecer cáncer gástrico. (Ortega et al., 2011).

Como parte de las recomendaciones que se dan en este artículo se sugiere implementar en la consejería nutricional a los pacientes con gran riesgo de

presentar cáncer gástrico y con factores predisponentes a esta patología, que se disminuya el consumo de sal y se trate el H. Pylori, para que se disminuya a futuro la mortalidad y la morbilidad de esta patología.

Sería también importante que en investigaciones futuras se investigue a profundidad otros factores de riesgo como las comidas recalentadas ya que como observamos en este estudio y otros asociados existe un vinculo estrecho entre cáncer gástrico y el consumo de comidas recalentadas, debiéndose preguntar como parte de la anamnesis al paciente con sospecha de esta patología, como un factor importante predictivo para tener esta patología. También se recomienda que se hagan estudios más amplios con mayor representatividad del país, y de encontrarse resultados similares, el ministerio de salud debería tomar las medidas preventivas apropiadas para disminuir el riesgo de esta patología en la población ecuatoriana.

## REFERENCIAS

- Anderson, W. F., Camargo, M. C., Fraumeni, J. F., Correa, P., Rosenberg, P. S., & Rabkin, C. S. (2010). Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *303*(17), 1723-8. doi:10.1001/jama.2010.496
- Beevers, D. G., Lip, G. Y., & Blann, A. D. (2004). Salt intake and Helicobacter pylori infection. *Journal of Hypertension*, *22*(8), 1475-1477. doi:10.1097/01.hjh.0000133736.77866.77
- Correa, P. (1988). A Human Model of Gastric Carcinogenesis A Human Model of Gastric Carcinogenesis1. *Cancer*, 3554-3560.
- Correa, P. (1992). Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process -- First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention Human Gastric Carcinogenesis: A Multistep and Multifactorial Process First American Cancer Society . *Cancer*, 6735-6740.
- De Stefani, E., Correa, P., Boffetta, P., Deneo-Pellegrini, H., Ronco, A. L., & Mendilaharsu, M. (2004). Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *7*(4), 211-20. doi:10.1007/s10120-004-0295-2
- Dias-Neto, M., Pintalhao, M., Ferreira, M., & Lunet, N. (2010). Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis. *Nutrition and cancer*, *62*(2), 133-47. doi:10.1080/01635580903305391
- Fock, K. M., Talley, N., Moayyedi, P., Hunt, R., Azuma, T., Sugano, K., Xiao, S. D., et al. (2008, March). Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *Journal of gastroenterology and hepatology*. doi:10.1111/j.1440-1746.2008.05314.x
- Ford, A. C., & Forman, D. (2014). Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer in healthy asymptomatic infected individuals:

- systematic review and meta-analysis of randomised, 3174(May), 1-13.  
doi:10.1136/bmj.g3174
- Forman, D, Newell, D. G., Fullerton, F., Yarnell, J. W., Stacey, a R., Wald, N., & Sitas, F. (1991). Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 302(6788), 1302-5. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1670011&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fox, J. G., Dangler, C. A., Taylor, N. S., King, A., Koh, T. J., & Wang, T. C. (1999). High-Salt Diet Induces Gastric Epithelial Hyperplasia and Parietal Cell Loss , and Enhances *Helicobacter pylori* Colonization in C57BL / 6 Mice High-Salt Diet Induces Gastric Epithelial Hyperplasia and Parietal Cell Loss , and Enhances *Helicobacter pylori* . *Cancer*, 4823-4828.
- Ge, S., Feng, X., Shen, L., Wei, Z., Zhu, Q., & Sun, J. (2012). Association between Habitual Dietary Salt Intake and Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Gastroenterology research and practice*, 2012, 808120. doi:10.1155/2012/808120
- GLOBOCAN 2008: Country Fast Stat. (n.d.). Retrieved October 24, 2012, from <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
- Hanawa, K., S. Yamada, H. Suzuki, et al. 1980. Effects of sodium chloride on gastric cancer induction by *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (MNNG) in rats. P. 49 in Proceedings of the Thirty-ninth Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. Japanese Cancer Association, Tokyo.
- He, F. J., Jenner, K. H., & Macgregor, G. a. (2010). WASH-world action on salt and health. *Kidney international*, 78(8), 745-53. Nature Publishing Group. doi:10.1038/ki.2010.280
- Kang, D., Shim, K. N., Choe, J. W., & Hong, W. S. (2003). Original Effect Article of Diet and *Helicobacter pylori* Infection to the Risk of Early Gastric Cancer, 13(3), 162-168.

- Koizumi, Yayoi, Tsubono, Y., Nakaya, N., Kuriyama, S., Shibuya, D., Matsuoka, H., & Tsuji, I. (2004). Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *112*(6), 1049-55. doi:10.1002/ijc.20518
- Lambert, R., & Hainaut, P. (2007). The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Epidemiology of oesophagogastric cancer. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, *21*(6), 921-45. doi:10.1016/j.bpg.2007.10.001
- Ma, J.-L., Zhang, L., Brown, L. M., Li, J.-Y., Shen, L., Pan, K.-F., Liu, W.-D., et al. (2012). Fifteen-year effects of Helicobacter pylori, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(6), 488-92. doi:10.1093/jnci/djs003
- Machida-Montani, A., Sasazuki, S., Inoue, M., Natsukawa, S., Shaura, K., Koizumi, Y., Kasuga, Y., et al. (2004). Association of Helicobacter pylori infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. *Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, *7*(1), 46-53. doi:10.1007/s10120-004-0268-5
- Of, B., National, D., Of, B., Solca, D., Chapter, C., Of, B., Solca, D., et al. (n.d.). No Title. *Gene*.
- Ortega, R. M., López-Sobaler, A. M., Ballesteros, J. M., Pérez-Farinós, N., Rodríguez-Rodríguez, E., Aparicio, A., Perea, J. M., et al. (2011). Estimation of salt intake by 24 h urinary sodium excretion in a representative sample of Spanish adults. *The British journal of nutrition*, *105*(5), 787-94. doi:10.1017/S000711451000423X
- Palli, D. (2000). Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *Journal of gastroenterology*, *35 Suppl 1*, 84-9. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10779225>
- Peleteiro, B., Lopes, C., Figueiredo, C., & Lunet, N. (2011). Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking,

- tumour site and histological type. *British journal of cancer*, 104(1), 198-207. Nature Publishing Group. doi:10.1038/sj.bjc.6605993
- Pisegna, J. R., Surti, B., & Scott, D. R. (2010). Clinical trial report: Eradication of *Helicobacter pylori* reduces the risk for subsequent gastric cancer. *Current gastroenterology reports*, 12(6), 427-30. doi:10.1007/s11894-010-0138-8
- Rocco, A., & Nardone, G. (2007). Diet, H pylori infection and gastric cancer: evidence and controversies. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(21), 2901-12. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17589938>
- Rothwell, P. M., Fowkes, F. G. R., Belch, J. F. F., Ogawa, H., Warlow, C. P., & Meade, T. W. (2011). Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*, 377(9759), 31-41. Elsevier Ltd. doi:10.1016/S0140-6736(10)62110-1
- Salaspuro, M. (2011). Acetaldehyde and gastric cancer. *Journal of digestive diseases*, 12(2), 51-9. doi:10.1111/j.1751-2980.2011.00480.x
- Shikata, K., Kiyohara, Y., Kubo, M., Yonemoto, K., Ninomiya, T., Shirota, T., Tanizaki, Y., et al. (2006). A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: the Hisayama study. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, 119(1), 196-201. doi:10.1002/ijc.21822
- Shin, A., Park, S., Shin, H. R., Park, E.-H., Park, S. K., Oh, J.-K., Lim, M.-K., et al. (2011). Population attributable fraction of infection-related cancers in Korea. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 22(6), 1435-42. doi:10.1093/annonc/mdq592
- Smyth, E. C., Capanu, M., Janjigian, Y. Y., Kelsen, D. K., Coit, D., Strong, V. E., & Shah, M. A. (2012). Tobacco use is associated with increased recurrence and death from gastric cancer. *Annals of surgical oncology*, 19(7), 2088-94. doi:10.1245/s10434-012-2230-9
- SOLCA. (2003-2005). Epidemiología del cáncer en SOLCA Quito.

- Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S, et al (1975). Effects in rats of salt on experimental gastric cancers induced by N-methyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-nitroquinoline- 1-oxide. *J Natl Cancer Inst*, 55, 101-6.
- Terry, M. B., Gaudet, M. M., & Gammon, M. D. (2002). The epidemiology of gastric cancer. *Seminars in radiation oncology*, 12(2), 111-27. doi:10.1053/srao.30814
- Thun, M. J., Henley, S. J., & Patrono, C. (2002). Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs as Anticancer. *Cancer*, 94(4).
- Tian, W., Zhao, Y., Liu, S., & Li, X. (2010). Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 19(4), 288-98. doi:10.1097/CEJ.0b013e328339648c
- Tramacere, I., Negri, E., Pelucchi, C., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., et al. (2012). A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 23(1), 28-36. doi:10.1093/annonc/mdr135
- Tsugane, S, Tei, Y., Takahashi, T., Watanabe, S., & Sugano, K. (1994, May). Salty food intake and risk of Helicobacter pylori infection. *Japanese journal of cancer research: Gann*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12824907>
- Tsugane, Shoichiro. (2005). Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer science*, 96(1), 1-6. doi:10.1111/j.1349-7006.2005.00006.x
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. (2001). OF GASTRIC CANCER. *English Journal*, 345(11), 784-789.
- Wang, Q., Chen, Y., Wang, X., Gong, G., Li, G., & Li, C. (2014). Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: Results from a meta-analysis of cohort studies. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, 50(8), 1498-509. Elsevier Ltd. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.009

- Wang, Xiaoqin, Terry, P., & Yan, H. (2008). Stomach cancer in 67 Chinese counties: evidence of interaction between salt consumption and helicobacter pylori infection. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 17(4), 644-50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114403>
- World Cancer Research Fund, & American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. *Cancer Research* (p. 517). Washington DC: AICR.
- World Health Organization. (2012). Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Retrieved May 17, 2014, from [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- de Martel, C., Forman, D., & Plummer, M. (2013). Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterology clinics of North America*, 42(2), 219-40. Elsevier Inc. doi:10.1016/j.gtc.2013.01.003