

DIETA, FACTORES AMBIENTALES Y CÁNCER GÁSTRICO

Carlos A. González Svatetz / Guillermo Paluzie Ávila / Antonio Agudo Trigueros

Servicio de Epidemiología y Estadística. Hospital de Sant Jaume y Santa Magdalena. Mataró (Barcelona)

Introducción

Durante las últimas décadas el cáncer de estómago ha experimentado una tendencia decreciente en la mayoría de los países europeos. Sin embargo, representa aún en España y también en Europa, la segunda causa de muerte por tumores, después del cáncer de pulmón en el sexo masculino y del cáncer de mama en el sexo femenino.

Se ha señalado¹ que la declinación del cáncer gástrico representa un «triunfo inexplicado» de la ciencia, porque las causas asociadas a la aparición de la enfermedad y a su declinación no han podido ser aún verificadas.

La mortalidad por cáncer de estómago es todavía muy elevada, la supervivencia a los 5 años es menor del 30% y no se ha modificado en los últimos años. La prevención primaria continúa siendo el objetivo principal, para lo cual es necesario identificar y conocer los factores de riesgo.

La coincidencia de la declinación con los cambios en el estilo de vida, las grandes diferencias geográficas en la mortalidad, la correlación negativa con la clase social y los cambios en la incidencia y mortalidad observados en los descendientes de inmigrantes provenientes de países de alto riesgo (Japón, este de Europa)^{2,3}, sugieren una etiología predominantemente ambiental.

El objetivo de este trabajo es hacer un análisis descriptivo del cáncer de estómago en España y valorar las diferentes evidencias sobre los factores de riesgo asociados. También se elaboran algunas hipótesis que permitan explicar la distribución observada

y puedan servir de base para otros estudios de verificación.

El cáncer de estómago en España

España ocupa una posición alta en relación al cáncer de estómago comparando la incidencia promedio de 1973 a 1977 de 104 registros de tumores de base poblacional de diferentes países del mundo⁴. Los 4 primeros lugares en el orden de frecuencias en el sexo masculino corresponden a los registros de Japón, con tasas de incidencia estandarizadas de 100 a 75 casos por 100.000. A continuación siguen China (Shangai), Colombia (Cali) y Brasil (Sao Paulo), con tasas de 55 a 45 casos por 100.000. Les siguen los países europeos con más alta incidencia, que son Rumania, Polonia, Yugoslavia e Italia (Varese), con tasas de 43 a 38 por 100.000. Navarra está en la posición 19, con 35 casos por 100.000 y Zaragoza en la posición 27, con 29 por 100.000. En las últimas posiciones, con el riesgo más bajo, se encuentran los registros de Cuba, Canadá, Estados Unidos e Israel, con tasas de 13 a 6 casos por 100.000. En el sexo femenino la situación era bastante similar, con algunas ligeras diferencias. Navarra se encontraba en el lugar 14 y Zaragoza en el 21, es decir, que los registros de España han ascendido algunas posiciones en el orden de frecuencias en el sexo femenino en relación al masculino.

La mortalidad por cáncer de estómago en España en 1983 fue de 22,35 y 14,84 por 100.000, para el sexo masculino y femenino respectivamente⁵.

Si observamos la distribución de la mortalidad a nivel provincial (tabla 1), podemos comprobar que las provincias correspondientes a las regiones centrales de España (ambas Castillas, Extremadura, Zaragoza y Navarra), parte de Galicia y el País Vasco representan las zonas de mayor riesgo, para ambos sexos. Por el contrario, las regiones mediterráneas y Andalucía son las que presentan un riesgo menor⁶.

Las *tasas de incidencia* de cáncer de estómago, calculadas a partir de los registros de tumores de base poblacional (tabla 2), presentan diferencias regionales que coinciden con las de mortalidad⁷⁻¹⁰. La incidencia es considerablemente elevada en Navarra y en Zaragoza respecto a provincias mediterráneas como Murcia y Tarragona. Excepto en esta última, el cáncer de estómago se encuentra siempre entre los tumores de mayor frecuencia.

En Europa, el mayor riesgo de mortalidad se observa especialmente en los países de la Europa Oriental siendo también particularmente alto en Portugal y Austria¹¹. Si analizamos las tendencias en el período 1955 a 1974 (tabla 3), observaremos que España ha tenido una reducción media anual en la tasa de mortalidad del 0,77%, en el sexo masculino y del 0,57% en el sexo femenino. Los países del norte y oeste de Europa han tenido una reducción más pronunciada, mientras que Portugal y Yugoslavia, son los únicos países que han mantenido un crecimiento de las tasas, referidas al sexo masculino.

Las causas de esta reducción de la mortalidad en diversos países no están todavía completamente claras.

Correspondencia: Carlos A. González. Servei d'Epidemiologia i Estadística. Hospital Sant Jaume i Santa Magdalena. c/ Hospital s/n. 08301 Mataró. Tel. (93) 796 41 41.

Teóricamente, se podría asumir la hipótesis de que se ha reducido la exposición a ciertos cancerígenos en la población general, o bien, que se ha modificado la susceptibilidad de las poblaciones, o ambas posibilidades a la vez.

Características clínico-patológicas

El adenocarcinoma representa la casi totalidad de los tumores malignos del estómago. Desde el punto de vista histológico, se clasifica en tres tipos: el intestinal, el difuso y el mixto¹².

La distinción es importante porque hay evidencias de que estos tipos representan dos entidades distintas relacionadas con factores de riesgo diferentes. El tipo intestinal predomina en el sexo masculino, en personas adultas o ancianas y en determinadas áreas de alto riesgo. Se ha observado que en emigrantes japoneses a Estados Unidos y en colombianos emigrantes de zonas de alto a bajo riesgo^{13,14}, la reducción de las tasas de los descendientes se hace a expensas del tipo intestinal. Lo mismo se ha observado en Noruega¹⁵ respecto al descenso de la tasa de mortalidad. Esto hace pensar que el tipo intestinal tenga un carácter epidémico y esté sobre todo asociado a factores ambientales.

El difuso, por el contrario, predomina en jóvenes, no tiene diferencias por sexo ni por áreas geográficas y está asociado al grupo sanguíneo, lo cual hace pensar que tenga relación con características genéticas y personales¹.

Lesiones precursoras

La gastritis atrófica crónica y la metaplasia intestinal se consideran como lesiones precursoras del tipo intestinal. Correa¹⁶ sugiere un esquema progresivo, según el cual en 16-24 años se pasaría de una gastritis superficial a una gastritis crónica atrófica multifocal, asociada a la exposición en edad joven a factores

Tabla 1. Provincias españolas con tasas de mortalidad por cáncer de estómago significativamente diferentes a la tasa nacional. Promedio 1975-77. Razón Estándar de Mortalidad (REM)

Mortalidad significativamente alta (en hombres, en mujeres o en ambos sexos)		
Provincia	REM	
	Hombres	Mujeres
Cádiz	126,59**	88,40
Zaragoza	112,28**	131,12**
Oviedo	107,82	111,80*
Navarra	122,40**	136,54**
Álava	155,85**	170,5**
Vizcaya	114,66**	121,68**
Logroño	114,07	128,03*
Ávila	167,15**	138,77**
Burgos	165,95**	196,49**
León	126,64**	171,31**
Palencia	166,57**	123,64
Salamanca	132,45**	167,57**
Segovia	158,96**	176,37**
Soria	145,54**	172,29**
Valladolid	162,42**	147,26**
Zamora	150,75**	173,46**
Ciudad Real	122,75**	121,12*
Guadalajara	133,68**	153,57**
Toledo	123,05**	126,97**
Badajoz	116,07**	97,43
Cáceres	140,96**	145,81**
La Coruña	116,64**	107,71
Lugo	105,13	121,69**
Orense	107,92	117,53*
Pontevedra	124,46**	121,76**
Mortalidad significativamente baja (en hombres, en mujeres o en ambos sexos)		
Provincia	REM	
	Hombres	Mujeres
Almería	81,74+	77,19+
Córdoba	71,10+	64,74+
Huelva	104,96	66,22+
Jaén	82,15+	93,79
Málaga	82,70+	60,87+
Sevilla	83,44+	72,73+
Huesca	81,38+	98,81
Baleares	54,29+	53,21+
Las Palmas	75,58+	74,47+
Sta. Cruz	60,05+	74,45+
Barcelona	89,35+	83,56+
Tarragona	61,95+	74,0
Alicante	79,04+	76,85+
Valencia	84,08+	85,64+
Madrid	81,72+	83,19+
Murcia	76,78+	78,31+

** P<0,01 (REM > 100)

* P<0,05 (REM > 100)

+ P<0,05 (REM < 100)

Fuente: Atlas del cáncer en España⁶

Tabla 2. Incidencia del cáncer de estómago por sexo en las provincias de España que disponen de registros de base poblacional

	Tasa por 100.000 estandarizada por edad a la población mundial			
	Hombres		Mujeres	
	Tasa	Nº Orden en la clasificación de frecuencia	Tasa	Nº Orden en la clasificación de frecuencia
Navarra*(1973-1982)	32,85	1	15,27	2
Zaragoza*(1978-1982)	20,8	3	10,4	3
Murcia (1982)	19,1	2	9,6	2
Tarragona(1981)	18,2	5	9,6	5

* Incidencia media anual.

Fuente: Referencias bibliográficas⁷⁻¹⁰.

Tabla 3. Mortalidad por cáncer de estómago en Europa. Cambio porcentual en tasas estandarizadas por edad entre 1955 y 1974.

	Hombres		Mujeres	
	Promedio de cambio anual en la tasa	Significación estadística	Promedio de cambio anual en la tasa	Significación estadística
NORTE EUROPA				
Dinamarca	-1,41	**	-1,10	**
Finlandia	-2,64	**	-1,81	**
Noruega	-1,41	**	-1,92	**
Suecia	-1,30	**	-0,91	**
ISLAS BRITÁNICAS				
Irlanda	-0,52	**	-0,45	**
Inglaterra-Gales	-0,61	**	-0,50	**
Norte Irlanda	-0,78	**	-0,83	**
Escocia	-0,83	**	-0,78	**
OESTE EUROPA				
Austria	-1,34	**	-1,02	*
Bélgica	-1,11	**	-0,93	**
Francia	-1,05	**	-0,68	**
R.F.Alemania	-1,37	**	-1,13	**
Holanda	-1,16	**	-0,98	**
Suiza	-1,60	**	-1,16	**
SUR EUROPA				
Grecia	-0,34	**	-0,35	**
Italia	-0,56	**	-0,54	**
Portugal	+0,61	**	+0,20	*
España	-0,77	**	-0,57	**
Yugoslavia	+0,27	*	-0,10	**
ESTE EUROPA				
Bulgaria	-1,99	**	-1,67	**
Checoslovaquia	-0,99	**	-0,75	**
Hungría	-0,82	**	-0,80	**
Polonia	-0,96	-	-0,46	*
Rumania	-1,34	**	-1,20	**

* = p<0,01

** = p<0,001

Fuente: Site-Specific Patterns and Trends 1955 to 1974¹¹

ambientales. Esta evolucionaría a metaplasia intestinal (caracterizada por el reemplazo de la mucosa gástrica por tejido glandular, similar al tejido intestinal), a displasia hiperplásica y adenomatosa y, finalmente, a carcinoma invasivo.

Esta hipótesis no ha sido verificada totalmente. La mayoría de los estudios etiológicos realizados sobre el cáncer gástrico son del tipo caso-control. En estos estudios, por razones éticas, no se ha efectuado gastroscopia y biopsia de forma sistemática en los controles y, por lo tanto, no se ha podido medir la diferencia respecto a las lesiones precursoras. Además, hay que tener en cuenta que este tipo de estudio no es el más adecuado para investigar lesiones precursoras. En zonas de alto riesgo, el control podría ser un caso en evolución. A partir de estudios longitudinales se podrá aclarar mejor el rol de este tipo de lesiones.

Dieta y cáncer de estómago

Numerosos estudios experimentales y observacionales avalan la hipótesis de la asociación entre la dieta y el cáncer de estómago. Sin embargo, la inconsistencia de los resultados de los estudios de correlación y caso-control realizados, no ha permitido, hasta el momento, aclarar definitivamente ni el papel de los diferentes agentes cancerígenos involucrados ni el de los factores de la dieta que pueden tener una acción protectora.

Muchas de las inconsistencias provienen de las dificultades metodológicas para medir y diferenciar el efecto de los componentes de la dieta. Hay que tener en cuenta que una dieta contiene numerosos alimentos, que ésta a su vez contiene numerosos nutrientes y que éstos pueden variar según la forma de preparación, conservación y cocción de los alimentos. Dentro de los alimentos y nutrientes, hay algunos que tienen efectos cancerígenos y otros que actúan como protectores o inhibidores, dándose por tanto, procesos de sinergismo y anta-

gonismo, según las diferentes combinaciones presentes en cada dieta.

A su vez, hay que tener en cuenta las dificultades de evaluación de la dieta pasada, dado el largo período entre el inicio de exposición y la aparición de la enfermedad. En los estudios caso-control se está valorando el efecto actual (cáncer de estómago), respecto a una exposición alimentaria que probablemente se ha producido hace 20, 30 ó 40 años y es muy difícil cuantificar la ingesta individual después de tanto tiempo. De cualquier forma, es evidente que la reducción del cáncer de estómago en las poblaciones europeas y de EE.UU. ha sido paralela a cambios importantes en la composición de la dieta.

Nitratos, nitritos y nitrosaminas

Hace muchos años que se ha demostrado que varios nitrosos compuestos son potentes cancerígenos en más de 40 especies animales, afectando a diferentes tipos de células y órganos, entre ellos el estómago¹⁷.

Bartsch y Montesano¹⁸ han desarrollado un modelo bastante completo sobre las fuentes de exposición y los mecanismos de carcinogénesis de las nitrosaminas. Según este modelo, avalado por diferentes investigaciones, hay dos fuentes de exposición humana: la exposición exógena a compuestos preformados y la exposición endógena, por la formación «in vivo» de nitrosaminas a partir de diferentes precursores (nitratos y nitritos).

En la exposición exógena, se han podido identificar compuestos como la Dimetilnitrosamina (DMNA), presente en algunos alimentos, cosméticos, drogas, pesticidas y aire polucionado, o como la Nitrosornicotina, presente en el humo del cigarrillo¹⁹.

Se han medido además concentraciones importantes de DMNA en algunas ocupaciones como el curtido de pieles, goma y neumáticos, la industria del metal, la fabricación de colorantes y las fundiciones e industrias alimentarias²⁰.

La formación endógena de nitrosaminas ha podido ser estudiada experimentalmente a través del test de la Nitrosoprolina²¹ que permite detectar y medir su excreción en orina, a partir de una determinada ingesta de precursores (nitratos).

La formación endógena depende del nivel de ingesta de nitratos, de la capacidad de nitrosación del organismo (transformación de los nitratos en nitritos y nitrosaminas), de la acción de factores inhibidores y catalizadores y de la acción de factores precursores.

En experimentación animal y humana la vitamina C y, en menor medida, la vitamina E actúan como inhibidores, es decir, bloquean la nitrosación. El Tiocianato, que tiene una alta concentración en la saliva de los fumadores²², actúa en cambio como catalizador. Algunas drogas como los analgésicos (aminopyrina), los lípidos no saturados y la aclorhidria -presente en la gastritis crónica atrófica, la anemia perniciosa y en personas con gastrectomía por la técnica de Billroth II- actuarían como precursores de la nitrosación. Se considera que la hipo y aclorhidria, y el consiguiente aumento del pH del jugo gástrico, incrementan la producción de bacterias que favorecerían la transformación de nitratos en nitritos y la nitrosación de estos aminoprecursos.

Diversos estudios experimentales in vitro con células humanas han permitido observar el mecanismo de mutagénesis y carcinogénesis de los nitrosocompuestos y la alteración en la codificación del DNA a partir de la formación de compuestos como la 7-Metilguanina, que pueden ser detectados como marcadores específicos de exposición a nitrosos compuestos¹⁸. Estudios en *Escherichia Coli* y células mamarias han permitido, además, estudiar los mecanismos de reparación del DNA dañado por estos compuestos derivados de la metabolización de las nitrosaminas²³. Se ha observado en animales que una dieta restrictiva en proteínas o el aporte de etanol, actúan modificando el proceso de reparación del DNA.

En síntesis, este modelo señala la

multiplicidad de factores que intervienen en el proceso de carcinogénesis. El resultado final depende del nivel de ingesta exógena de nitrosaminas, pero también del nivel de formación endógena, de la presencia de factores que favorecen la formación de metabolitos derivados de las nitrosaminas y que alteran el DNA y, finalmente, de factores que actúan en el proceso de reparación del DNA alterado.

Varios estudios epidemiológicos han puesto en evidencia el papel de los alimentos ricos en nitratos y nitritos. El consumo de pescado y carne ahumada en Japón y Noruega (con alto contenido en compuestos nitrosados e hidrocarburos policíclicos), el alto contenido de nitrato en el suelo y en el agua en áreas de alto riesgo en Chile, Colombia y Hungría o de pescados conservados en vinagre, han mostrado ser factores de riesgo¹.

En un estudio caso-control realizado en Chile se observó que los casos habían residido en su juventud más frecuentemente y durante más tiempo en zonas de alto riesgo (áreas geográficas que tienen grandes depósitos naturales de nitratos). Ello se asociaba, a su vez, con el tipo histológico intestinal²⁴. Sin embargo, en un estudio posterior realizado en áreas diferentes, midiendo el contenido de nitrato en orina y de nitritos en saliva y el nivel de ambos compuestos en vegetales consumidos, no se halló ninguna correlación de éstos con el nivel de riesgo de cáncer de estómago en cada área²⁵. De igual forma, de acuerdo con los resultados de un estudio de correlación entre consumo de nitratos y cáncer de estómago en Gran Bretaña, hay autores de prestigio que piensan que éstos no juegan un papel tan importante al menos en ese país²⁶.

Carbohidratos y proteínas

La asociación del cáncer gástrico con clases sociales bajas ha sustentado la hipótesis de que ello se deba a la alta proporción de ingesta de carbohidratos en este sector social. Los resultados, sin embargo, son in-

consistentes. Algunos estudios ecológicos en 16 países han demostrado una alta correlación entre consumo de harina y cereales entre los años 1934-1938 y la mortalidad por cáncer de estómago entre 1960 y 1961²⁷. Estudios caso-control han observado también una asociación con el consumo de cereales²⁸. Por el contrario, en Japón hay grandes diferencias de riesgo, entre distritos y sin embargo hay pocas diferencias en el consumo de cereales¹. La alta ingesta de carbohidratos se acompaña habitualmente, además, de una baja ingesta de proteínas animales, siendo difícil diferenciar cuál de los dos factores es el asociado.

Sal

La ingesta alta de sodio es considerada como un factor asociado al cáncer gástrico. Estudios experimentales han demostrado que una dieta rica en sal produce gastritis tanto aguda como crónica y facilita la carcinogénesis gástrica en presencia de otros carcinógenos²⁹. Esta observación ha generado la hipótesis que la sal podría actuar en un estado inicial como irritante que produciría un daño en la mucosa, favoreciendo la aparición de una gastritis crónica atrófica y/o como co-cancerígeno.

El consumo de alimentos secos y curados en sal (pescado, embutidos, etc.) ha sido asociado al cáncer gástrico en japoneses³⁰, en japoneses emigrantes a Hawai³ en colombianos³¹ y en europeos²⁸. En Colombia se ha observado también una alta excreción de sodio en poblaciones con altas tasas de cáncer gástrico³².

Vegetales, frutas frescas y vitaminas

Varios estudios caso-control^{3, 28, 30} y un estudio de cohorte³³ han observado un efecto protector en el alto consumo de frutas y vegetales frescos de hoja verde.

Sin embargo, la acción protectora no está totalmente clara. Se ha señ-

lado como hecho contradictorio¹ la alta incidencia del cáncer gástrico en el Japón, a pesar del alto contenido de ingesta de vegetales en su dieta. Otro hecho contradictorio es la dieta de Estados Unidos, en la que los vegetales (ensalada verde, patata, remolacha, espinaca, col, apio, etc) representan la fuente principal de consumo de nitratos exógenos de la población³⁴. En Colombia, Correa y colaboradores³¹ han observado en un estudio en la región de Nariño (de alta incidencia) que los pueblos con mayor riesgo tienen un consumo más alto de habas, que contienen compuestos nitrosados con alto poder mutagénico. Respecto al Japón, se ha señalado que una posible explicación podría ser que el hábito de hervir los vegetales antes de comerlos modifique su efecto¹.

La base de la posible acción protectora de frutas frescas y vegetales verdes se encuentra en el contenido de las vitaminas C y A. En los vegetales, especialmente los crucíferos, por su contenido en antioxidantes, como la vitamina E. Anteriormente se ha señalado que la vitamina C (ácido ascórbico) inhibe a nivel experimental, el proceso de transformación de nitritos y nitratos en nitrosaminas, tanto en animales como en humanos. En estudios experimentales en animales, la vitamina E ha mostrado una acción anticancerígena en algunas ocasiones³⁵ pero no en otras³⁶.

Las evidencias epidemiológicas sobre el efecto protector de la vitamina C y de la vitamina E son menos consistentes que las evidencias experimentales¹. Estas discrepancias pueden deberse a la dificultad de medición de su ingesta o a algún otro factor de las frutas y vegetales que sea responsable del efecto. En un estudio prospectivo de mortalidad por cáncer de estómago, comparando niveles séricos de vitamina E, no se ha observado ningún tipo de asociación³⁷.

En relación a la vitamina A, se considera que ejerce un efecto protector sobre las mucosas y epitelios y que actúa en la regulación de la diferenciación celular. Su posible efecto

anticancerígeno es objeto de investigación tanto a nivel de cáncer gástrico, como en otros tumores epiteliales (vejiga, pulmón, etc). Las evidencias del efecto protector de la vitamina A en estudios epidemiológicos parecen ser más consistentes que el de las vitaminas C y E.

Un reciente estudio caso-control canadiense³⁸ encuentra un efecto protector en el consumo de frutos frescos y Beta-caroteno (precursor de la vitamina A), siendo menor el efecto de la vitamina C y nulo en la vitamina E. En Estados Unidos, se ha descrito un riesgo de cáncer de estómago de 1,71 para los que tienen un bajo nivel de ingesta de vitamina A³⁹. Haenszel y Correa⁴⁰, en un estudio de cohorte en curso, han aportado nuevas evidencias, mostrando que individuos con displasia gástrica tenían niveles más bajos de carotenoides séricos, que los individuos con gastritis superficial.

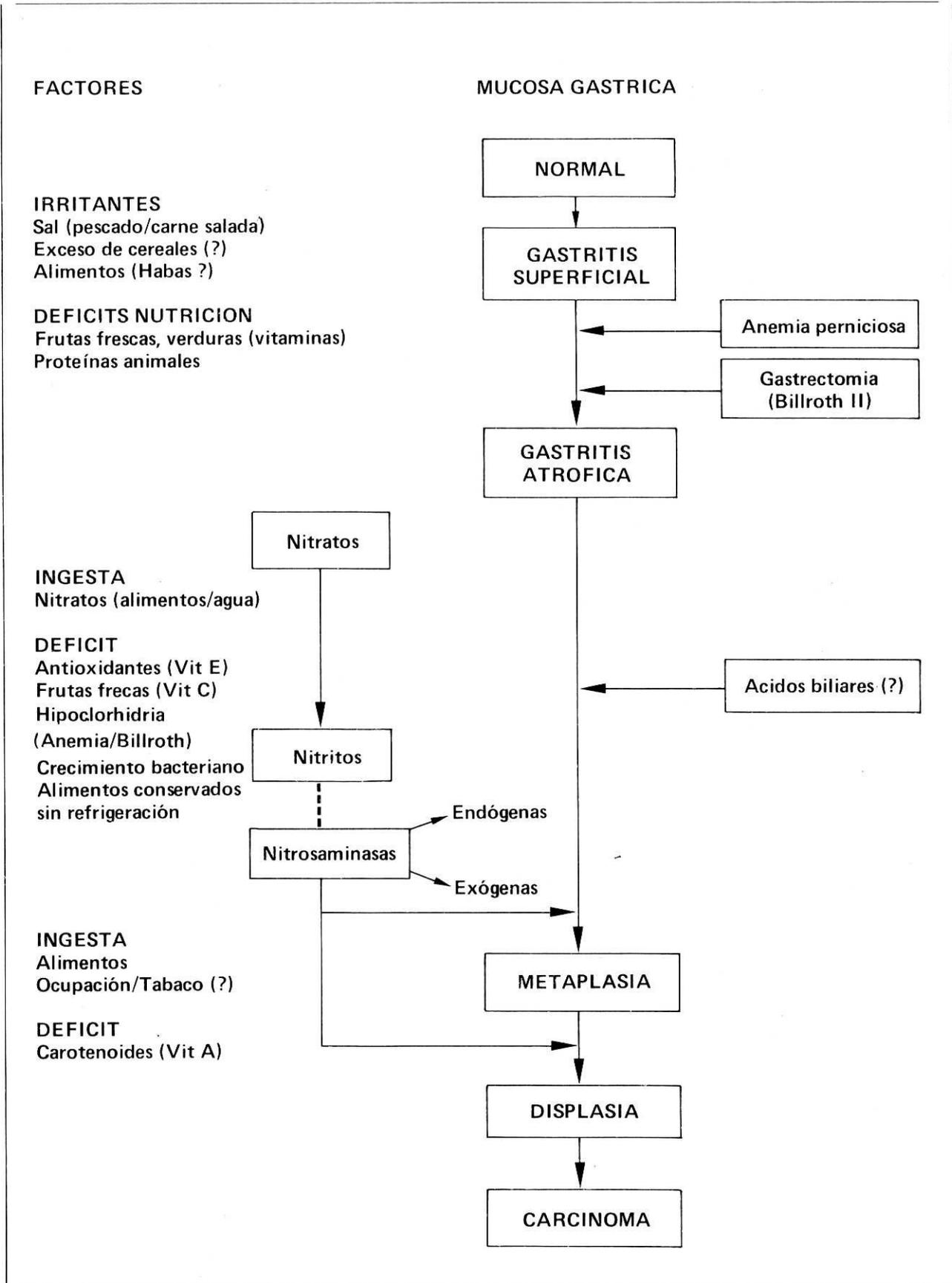
La tendencia histórica de decrecimiento del cáncer de estómago en la mayoría de los países occidentales ha coincidido con el aumento del consumo de alimentos frescos, posibilitado por los avances en los sistemas de refrigeración. Su utilización a gran escala en los últimos 30 o 40 años, ha permitido el almacenamiento, preservación y transporte de alimentos frescos para el consumo humano. Esto ha facilitado una ingesta mayor de frutas y verduras frescas, su consumo durante todo el año y en áreas geográficas alejadas de su lugar de procedencia; ha permitido, simultáneamente, reducir la ingesta de alimentos conservados en sal, vinagre y ahumados.

Ocupación

La mayoría de estudios sustentan la hipótesis de que la fracción etiológica atribuible a la dieta es la más importante. Sin embargo, hay también una parte atribuible a la exposición ocupacional.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en algunas ocupaciones, como las relacionadas con las

Figura 1. Modelo de cancerogénesis del cáncer gástrico



Fuente: *The cancer precancerous process*⁴⁹.

refinerías de aceites del petróleo y la petroquímica, podrían ser la sustancia responsable del aumento del riesgo en estas ocupaciones⁴¹. Los combustibles de ciertos tipos de sistema de calefacción y cocina del hogar, desprenden también este tipo de sustancia y, por ello, se piensa que pueden jugar un papel en el cáncer de estómago¹.

El polvo de carbón probablemente esté asociado al riesgo observado en minas de carbón⁴² aunque los resultados no són totalmente consistentes⁴³. Se ha observado también un aumento del riesgo en trabajadores expuestos a polvos y otras sustancias, en operadores textiles y en los de la confección de zapatos⁴⁴ y la industria química⁴⁵. Podría existir, asimismo, una asociación con el asbesto y con el benzopireno en ocupaciones relacionadas con el asfalto.

Otros factores

A pesar de que en el humo del tabaco hay una importante cantidad de nitroso-compuestos¹⁹ y de que hay evidencias experimentales de la inducción de cáncer gástrico con el humo del tabaco en animales⁴⁶, las evidencias epidemiológicas hasta ahora producidas no permiten concluir que exista una asociación causal entre consumo de tabaco y cáncer de estómago. Algunos estudios han encontrado una ligera elevación del riesgo (del orden de 1,4 a 1,5) pero sin relación dosis-respuesta. Otros estudios han concluido que no hay asociación⁴⁷. Por otra parte, bebidas alcohólicas como la cerveza, el vino y los licores contienen importantes cantidades de Dimetilnitrosamina⁴⁸. Sin embargo, si bien se ha señalado el posible rol irritante del alcohol en relación al cáncer gástrico⁴⁹, no se ha podido demostrar una asociación causal.

Conclusiones

Todas las incógnitas, inconsistencias y contradicciones anteriormente

señaladas, justifican nuevas investigaciones sobre el cáncer de estómago. Los factores que actúan parecen ser múltiples: algunos tendrían un papel de iniciador, otros de promotor y finalmente otros actuarían como protectores e inhibidores. A partir de un modelo de Correa⁴⁹, con algunas modificaciones, se puede esquematizar el proceso de carcinogénesis tal como se ve en la figura 1.

Probablemente, la exposición a una elevada ingesta de sal, carbohidratos y otros irritantes y a una baja ingesta de frutas, vegetales frescos y proteínas en edades jóvenes, produce un daño en la mucosa (gastritis superficial).

Sobre la mucosa dañada actuaría luego la exposición elevada a nitratos y nitritos y la escasez de frutas y vegetales frescos (principalmente de la dieta), favoreciendo la formación endógena de nitrosaminas, o directamente la exposición exógena a nitrosaminas ya formadas, que actuarían como carcinógenos conduciendo a la metaplasia y al carcinoma.

Ciertas circunstancias especiales, podrían dar lugar a un proceso distinto. Éste podría ser el caso del muy elevado riesgo de cáncer de estómago en pacientes con úlcera después de 20 años de una operación tipo Billroth II. Se cree que en este proceso el reflujo biliar puede ser el responsable de la carcinogénesis gástrica⁵⁰.

Las diferencias de riesgo observadas en España entre las regiones de la meseta y las mediterráneas, podrían tener una explicación según estos modelos. Se podría aventurar la hipótesis de que hace 30 a 40 años había diferencias importantes en la dieta de ambas poblaciones. Probablemente en la zona mediterránea había un consumo elevado de frutas y verduras frescas, mientras que en la zona de la meseta el consumo era menor. Además, en la meseta podría haber tenido un papel importante el alto consumo de embutidos (carne seca salada o ahumada rica en nitratos y sal) de producción familiar, que ha sido una tradición en esas poblaciones. El estudio epidemiológico

co caso-control actualmente en curso, sobre cáncer de estómago en Catalunya y Aragón⁵¹, podría aportar evidencias para la verificación de estas hipótesis.

Agradecimientos

A Cristina Mas, por su colaboración en la producción del trabajo.

Bibliografía

1. Howson C, Hiyama T, Wynder E. The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev* 1986;8:1-27.
2. Haenszel W. Cancer Mortality among the foreign-born in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1961;26:37.
3. Haenszel W, Kurihara M, Segi M, Lee EKC. Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J Natl Cancer Inst* 1972;49:969.
4. Starszewski J, Muir C, Smans M. Rank orders, sex ratios and other numerical and descriptive data. Based on Vol. IV of *Cancer incidence in five continents. IARC. Internal Technical Report* 86/005. Lyon, 1986.
5. Instituto Nacional de Estadística. Movimiento natural de la población. Vol. 3. *Mortalidad según causas. Año 1983*. Madrid: INE, 1988.
6. Lopez-Abente G, Escolar A, Errezola M. *Atlas del cáncer en España*. Vitoria-Gasteiz: 1984:37.
7. Instituto de Salud Pública. Gobierno de Navarra. *Boletín Salud Pública de Navarra*. 1987; 13.
8. Moreo P, Vergara A. *Incidencia del cáncer en Zaragoza 1978-1982* Zaragoza. Departamento de Sanidad y Bienestar Social y Trabajo. Diputación General de Aragón. 1987:29.
9. Navarro C, Perez D, Tortosa J, Camacho G. *Incidencia del cáncer en Murcia en 1982*. Monografía nº.1. Murcia: Consejería de Sanidad, Consumo y Servicios Sociales. 1985;41-2.
10. Borrás J, Creus J, Calbet et al. *El cáncer a Tarragona 1980-1981*. Tarragona: Associació Espanyola contra el càncer, 1984:21-23.
11. Campbell H. Cancer Mortality in Europe. Site-Specific Patterns and Trends 1955 to 1974. *World Health Stat Q* 1980;33,(4):274.
12. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma: An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1965;64:31-49.
13. Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. *JNCI* 1968;40:43-68.
14. Correa P, Cuello C, Duque E. Carcinoma and intestinal metaplasia of the stomach in Colombian migrants. *JNCI* 1970;44:297-306.
15. Muñoz N, Asvall J. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in Norway. *Int J Cancer* 1971;8:144-57.
16. Correa P. Precursors of gastric and esophageal cancer. *Cancer* 1982;50:2554-65.

17. Bogovski P, Bogovski S. Animal species in which N-nitroso compounds induce cancer. *Int J Cancer* 1981;27:471-74.
18. Bartsch H, Montesano R. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis* 1984;5(11):1381-93.
19. National Research Council. *The health Effects of Nitrate, Nitrite and N-nitroso compounds*. Part 1 of a 2-part study by the Committee on Nitrite and Alternative Curing Agents in Food. Washington D.C: Assembly of Life of Sciences, National Academy Press, 1981.
20. Spiegelhalter B. Occupational exposure to nitrosamines: air measurements and biological monitoring. En: O'Neill IK, von Borstel RC, Long JE, Miller CT, Bartsch H. eds., *N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer*, (IARC Scientific Publications n° 57). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1981: 937-42.
21. Ohshima H, Bartsch H. Quantitative estimation of endogenous nitrosation in humans by monitoring N-nitrosoproline excreted in the urine. *Cancer Res* 1981;41:3658-62.
22. Hoffmann D, Brunnemann KD. Endogenous formation of N-nitrosoproline in cigarette smokers. *Cancer Res* 1983;43:5570-74.
23. Montesano R, Becker R, Hall J, et al. Repair of DNA alkylation adducts in mammalian cells. *Biochimie* 1985;67:919-28.
24. Armijo R, Orellana M, Medina E, et al. Epidemiology of Gastric Cancer in Chile: I-Case-control Study. *Int J Epidemiol* 1981;10(1):53-6.
25. Armijo R, Gonzalez A, Orellana M, et al. Epidemiology of Gastric cancer in Chile: II-Nitrate Exposures and Estomach Cancer Frequency. *Int J Epidemiol*, 1981;10(1):57-62.
26. Forman D, Al-Dabbagh S, Doll R. Nitrate and cancer risks. *Nature* 1985;313:620-25.
27. Hakama M, Saxen EA. Cereal Consumption and gastric cancer. *Int J Cancer* 1967;2:265-68.
28. Bjelke E. Epidemiologic studies of cancer of the stomach, colon and rectum. *Scand J Gastroenterol* 1974;9 (Suppl 31):1-235.
29. Sato T, Fukuyama T, Suzuki T et al. Studies of the causation of gastric cancer. 2. The relation between gastric cancer mortality rate and salted food intake in several places in Japan. *Bull Inst Public Health (Japan)* 1959;8:187-98.
30. Hirayama T. Epidemiology of stomach cancer. *Gann Monogr* 1971;11:3-19
31. Correa P, Cuello C, Fajardo LF et al. Diet and gastric cancer: nutrition survey of a high-risk area. *JNCI* 1983;70:673-8.
32. Montes G, Cuello C, Correa P. Sodium intake and gastric cancer *J Cancer Res Clin Oncol* 1985;109:42-5.
33. Hirayama T. A large-scale cohort study on the relationship between diet and selected cancers on the digestive organs. En: Bruce RW, Correa P, Lipkin M et al. eds. *Banbury Report 7. Gastrointestinal Cancer: endogeneous factors*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1981:409-29.
34. Howe G, Harrison L, Jain M. A short diet history for assessing dietary exposure to N-Nitrosamines in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1986;124(4):595-602.
35. Haber SL, Wisler RW. Effect of vitamin E on the carcinogenicity of methylcholanthrene. *Proc Soc Exp Biol Med* 1962;11:774-5.
36. Epstein SS, Joshi JS, Andrea J, et al. The null effect of antioxidants on the carcinogenicity of 3,4,9,10-dibenzpiperene to mice. *Life Sc* 1967;6:225-33.
37. Willeth WC, Stampfer MJ, Underwood BA et al. Vitamins A, E and carotene: effects of supplementation on their plasma levels. *Am J Clin Nutr* 1983;38:559-66.
38. Risch H, Jain M, Won Choi et al. Dietary Factors and the incidence of cancer of the stomach. *Am J Epidemiol*, 1985;122(6): 947-59.
39. Stehr P, Gloninger M, Kuller L et al. Dietary Vitamin A deficiencies and stomach cancer. *Am J Epidemiol*, 1985;121(1):65-70.
40. Haenszel W, Correa P, Lopez A et al. Serum micronutrient levels in relation of gastric pathology. *Int J Cancer* 1985;36:43-8
41. Thomas TL, Waxweiler RJ, Moure-Eraso R et al. Mortality patterns among workers in three Texas oil refineries. *J Occup Med* 1982;24:135-41.
42. Creagan ET, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Mortality from stomach cancer in coal mining regions. *Arch Environ Health*. 1974;28:28-30.
43. Weinberg GB, Kuller LH, Stehr PA. A case-control study of stomach cancer in a coal-mining region of Pennsylvania. *Cancer* 1985;56:703-13.
44. Bross ID, Viadana E, Hooten L. Occupational cancer in men exposed to dust and other environmental hazards. *Arch Environ Health* 1978;33:300-7.
45. Viadana E, Bross ID, Hooten L. Cancer Experience of men exposed to inhalation of chemicals or to combustion products. *J Occup Med* 1976;18:787-92.
46. Taylor R. The carcinogenic effect of cigarette smoke. The effect of cigarette smoke on human gastric mucosal cells in organ culture. *Cancer* 1977; 39: 2520-23.
47. IARC. *IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human*. Vol. 38, Lyon: IARC, 1986: 276.
48. Choi B. N-Nitroso compounds and human cancer. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 737-43.
49. Correa P. The gastric precancerous process. *Cancer Surv* 1983; 2:437-50.
50. Caygill C, Hill M, Kirkham J. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986;929-31.
51. González C, Badia A, Cardona T et al. World Health Organization. International Agency for research on Cancer-Directory of on-going research in cancer epidemiology. *Stomach cancer in Catalunya and Zaragoza*. (En prensa).

