

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS-LEON
CARRERA DE MEDICINA



TESIS

PARA TITULO DE
DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA

Factores de riesgo de cáncer gástrico en pacientes diagnosticados en el
Departamento de Patología del “Hospital San Juan de Dios, de Estelí,
durante enero de 2010 a agosto de 2012.

Autores: Freidel Jesús Ulloa Meza
Lucio Martín Molina Marín

Tutor: Dr. Omar Barrera
Especialista en Cirugía. HEODRA.

Asesor: Dr. Francisco Tercero, PhD
Prof. Titular Dpto. Salud Pública

León, Noviembre de 2013

DEDICATORIA

- Dedicamos este trabajo a nuestros padres, ya que con su apoyo incondicional logramos concluir satisfactoriamente nuestro sueño de ser médico.

AGRADECIMIENTOS

- Agradecemos primeramente a Dios por brindarnos la sabiduría y la salud para cumplir nuestra meta.
- A nuestros padres por su apoyo incondicional.
- A nuestros docentes que con su paciencia nos enseñaron el arte de ser médico.
- A nuestros tutores Dr. Omar Barrera y Dr. Francisco Tercero que con su apoyo fue posible la elaboración de este trabajo.
- Y nuestros amigos, y ahora colegas, por el apoyo y amistad.

RESUMEN

La hipótesis de este estudio se basó en que la infección por *H. pylori*, la obesidad, el consumo de alcohol y tabaco, son factores asociados con el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes diagnosticados y atendidos en el departamento de Patología del “Hospital San Juan de Dios, de Estelí, durante enero de 2010 a agosto de 2012. El objetivo fue determinar los factores de riesgo de cáncer gástrico.

El estudio fue de casos y controles. La muestra fue de 37 casos y 107 controles. La fuente de información fue secundaria a través de los archivos de patología y/o expedientes clínicos. Se usó el software SPSS versión 18.0. Se utilizaron medidas descriptivas, de asociación mediante OR y de impacto. Para controlar los factores de confusión se realizó análisis de regresión logística.

La mayoría de casos se presentaron en pacientes de mayor edad, hombres y rurales, contrario a los controles, pero ambos la mayoría tenía baja escolaridad, eran mestizos con ocupación ama de casa y agricultores. Las lesiones malignas se detectadas principalmente en el antro, cuerpo y fondo. Los principales tipos histológicos reportados en los casos fueron: adenocarcinoma tipo intestinal, adenocarcinoma pobremente diferenciado y carcinoma moderadamente diferenciado. Mientras que en los controles fueron la gastritis crónica superficial, gastritis crónica activa, gastritis crónica folicular y la metaplasia intestinal. No se probó la hipótesis de investigación, pero se determinó que los factores de riesgo de cáncer gástrico fueron el pobre consumo de frutas y verduras, la procedencia rural y la edad de 65 años o más, y el porcentaje de riesgo atribuible fue de 94%, 79% y 72%, respectivamente. Los controles de este estudio constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar carcinoma gástrico si no se toman las medidas oportunas de detección y control.

Palabras claves: *cáncer gástrico, casos y controles, regresión logística, factores de riesgo.*

Índice

Introducción.....	1
Antecedentes	2
Justificación	4
Planteamiento del Problema	5
Hipótesis	6
Objetivos	7
Marco Teórico	8
Diseño Metodológico	24
Resultados	29
Discusión	37
Conclusiones	39
Recomendaciones	40
Referencia	41
Anexos	43

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma del estómago, es una causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo y es el segundo y cuarto cáncer más común en hombres y mujeres, respectivamente.¹⁻³ Además, representa 989,600 casos nuevos y 738,000 muertes al año. La tasa de letalidad es más alta que para la de las neoplasias del colon, mama y próstata. A pesar de los avances en el diagnóstico, la enfermedad se detecta generalmente después de la invasión de la capa muscular propia, porque la mayoría de pacientes experimentan síntomas vagos e inespecíficos en las primeras etapas y la tríada clásica de anemia, pérdida de peso, y el rechazo de los alimentos a base de carne se ve sólo en etapas avanzadas.⁴

A pesar de una disminución en el cáncer gástrico (CG) distal, los tumores proximales han ido en aumento en la incidencia desde 1970, especialmente entre los hombres en los países occidentales. Estos tipos de tumores gástricos predominan en las poblaciones de diferentes ubicaciones geográficas, raciales y grupos socio-económicos. Ellos también pueden diferir en la susceptibilidad genética, perfil patológico, presentación clínica, y el pronóstico. Las diferencias observadas entre los cánceres gástricos por sitio anatómico sugieren que son enfermedades distintas con diferentes etiologías. Los análisis detallados epidemiológicos de sus tendencias demográficas y factores de riesgo son fundamentales para elaborar futuras estrategias de lucha contra el cáncer gástrico.⁵⁻⁹

Sin embargo, el cáncer de estómago es una enfermedad de etiología compleja que involucra múltiples factores de riesgo y múltiples alteraciones genéticas. El control de la infección por *H. pylori* por medio de su erradicación o la inmunización es probable que tenga un gran potencial en la prevención del cáncer de estómago. Además, cambios en los hábitos alimenticios y estilo de vida podrían reducir la incidencia de cáncer de estómago, especialmente en áreas de alta prevalencia.⁴

ANTECEDENTES

Durante el 2001 se realizó un estudio descriptivo sobre la sobrevida y morbilidad de pacientes con CG operados en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez (n=48). Se concluyó que dos tercios eran mayores de 50 años y del sexo masculino. Los principales grados de diferenciación histológica del adenocarcinoma fue: pobremente diferenciado 52.1%, moderadamente diferenciado 43.8% y bien diferenciado 4.2%. Las principales localizaciones fueron antro 39.6%, antro pilórica 27.1% y el cuerpo 22.9%. La mayoría de pacientes operados tenían un estadio IV y IIIA con 62.5% y 20.8%, respectivamente. Entre los hallazgos transoperatorios de metástasis predominaron: estómago no móviles 43.3%, metástasis hepáticas 13.3% y carcinoma peritoneal 10%. El tratamiento adyuvante fue quimioterapia 12.5%, ambas 12.5% y ninguna 75%. Los principales procedimientos quirúrgicos realizados fueron: gastrectomía subtotal 29.6%, yeyunostomía 27.1%, gastrectomía total 14.6% y gastroyeyuno anastomosis 14.6%. E 75% de las cirugías fueron paliativas y solamente 25% curativas. En 4 casos se registraron recurrencias. El 77% no tuvo complicaciones. El 37.5% de pacientes fallecieron entre los 3-6 meses posteriores a la cirugía, 33.3% en los primeros 3 meses y 8.3% sobrevivió al final del estudio.¹⁰

En un estudio de corte transversal en el HEODRA durante el 2003-2007, se estudiaron todos los pacientes diagnosticados con CG (n=56), pero solamente se encontraron 20 al momento del estudio porque 21 habían fallecidos y a 15 pacientes porque cambiaron de domicilio. Se valoró la calidad de vida de estos pacientes usando los parámetros de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) y concluyeron que el 65% tenía mala calidad de vida, la esfera física estaba menos afectada, la esfera psicología tuvo mayor afectación y ninguno de los pacientes tenía capacidad económica completa para asumir su tratamiento.¹¹

Entre enero de 2005 a enero de 2007 se realizó un estudio de corte transversal en el Departamento de Patología del HEODRA sobre los factores de riesgo de CG. Se recibió un total de 346 muestras de biopsias gástricas, siendo diagnosticada 23 casos con una prevalencia de 6.7%, predominando el carcinoma gástrico de tipo intestinal, carcinoma gástrico de tipo difuso, linfoma no Hodgkin de bajo grado y cáncer gástrico con diferenciación neuroendocrina. En el 59.2% de las muestras se identificó *H. pylori*, y la prevalencia de neoplasia en este grupo fue de 6.4%.¹²

En el 2011 se realizó un estudio descriptivo para conocer el estado actual de los pacientes con CG que se atendieron en el Hospital Alemán Nicaragüense (n=22). Se concluyó que la mayoría eran mayores de 55 años y sexo masculino. El método diagnóstico más usado fue la endoscopia digestiva alta. El 41% fue sometido a un procedimiento quirúrgico, de tipo curativo o paliativo. El adenocarcinoma que presentó más metástasis fue el moderadamente indiferenciado. La ubicación más frecuente en el estudio fue el cuerpo del estómago en 23%, pero el adenocarcinoma que se mostró más agresivo en cuanto a metástasis a nivel del píloro.¹³

En el Servicio de Cirugía General del HEODRA, León, de agosto del 2008 a agosto del 2011 se realizó un estudio descriptivo (n=27) y se determinó que la mayoría eran mayores de 50 años, sexo masculino y con baja escolaridad. El 56% de pacientes eran asintomáticos al ser diagnosticados. Los principales diagnósticos histopatológicos fueron adenocarcinoma de tipo intestinal 19%, de células en anillo de sello (CCA) y linfoma con 11% cada uno. Solamente al 52% se le realizó cirugías, predominando la gastrectomía subtotal+derivaciones gastro entéricas (26%), gastrectomía subtotal (15%), gastrectomía total+derivaciones gastroentericas (7%) y enterostomía (4%).¹⁴

La mayoría de estudios nacionales encontrados están relacionados al manejo del cáncer gástrico y no sobre los factores de riesgo. Por lo tanto, consideramos que este vendría a aportar conocimientos relacionados a la causalidad del cáncer gástrico en pacientes que buscan atención en el “Hospital San Juan de Dios, de Estelí.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de estómago es uno de los tumores del aparato digestivo más frecuentes. A pesar que el cáncer de estómago o gástrico ha disminuido a nivel mundial en los últimos 60 años, en Nicaragua constituye una causa importante de muerte por cáncer principalmente entre la población profesionalmente activa.¹⁵ La presencia de cáncer de estómago está relacionado con las diferencias en la dieta, la infección por *H. pylori* y el medio ambiente. Lamentablemente el cáncer de estómago no da síntomas específicos en las primeras etapas, y a veces cuando los síntomas se hacen evidentes, inicialmente pueden ser confundidos con otros problemas estomacales menos graves, como la indigestión y la acidez, se hace un retraso en el diagnóstico y tratamiento.

Con este estudio se pretende investigar los factores de riesgo y el impacto que estos tienen en la causalidad del cáncer de estómago, para poder sugerir recomendaciones basadas en evidencia a las autoridades de salud del SILAIS de Estelí para reducir este problema que cada vez es más frecuente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores de riesgo de cáncer gástrico en pacientes diagnosticados en el Departamento de Patología del “Hospital San Juan de Dios, de Estelí, durante enero de 2010 a agosto de 2012?

HIPÓTESIS

La infección por *H. pylori*, la obesidad, el consumo de alcohol y tabaco, son factores asociados con el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes diagnosticados y atendidos en el Departamento de Patología del “Hospital San Juan de Dios, de Estelí, durante Enero del 2010 a Agosto del 2012.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar los factores de riesgo de cáncer gástrico en pacientes diagnosticados en el Departamento de Patología del “Hospital San Juan de Dios, de Estelí, durante Enero del 2010 a Agosto del 2012.

Objetivos específicos:

1. Describir las características socio-demográficas de los pacientes en estudio.
2. Mencionar los hallazgos histopatológicos de los casos y controles.
3. Identificar los factores de riesgo de cáncer gástrico.
4. Calcular el porcentaje de riesgo atribuido de los pacientes en estudios.

MARCO TEÓRICO

Recuento anatomofisiológico del estómago

El estómago está conectado al esófago por debajo del diafragma y es una ampliación del sistema digestivo de unos 25-30 cm. situado antes del intestino. Su capacidad varía entre los 30 mililitros aproximadamente de un neonato hasta los 1.6 a 2.4 litros de un adulto. El tamaño, la forma y la posición dependen en gran medida de su estado de relleno, de la posición en el cuerpo, de la constitución física, de la edad de la persona y de la tensión muscular. La entrada del estómago al final del esófago se denomina cardias. En el cierre, el píloro aísla el estómago del duodeno.

El estomago es el órgano responsable de la mayor parte de la digestión de las proteínas, y parte del proceso de digestión de carbohidratos producto de enzimas proteolíticas que degradan las proteínas y amilasas que digieren los carohidratos, el proceso se regula por una doble inervación (central y entérica) en el cual participan hormonas como la gastrina que regula la secreción de ácido clorhídrico (HCL) y pepsina una enzima proteolítica que ayudado con los movimientos de mezcla de la musculatura gástrica crean el quimo que finalmente pasa al duodeno donde el proceso de digestión continua.¹⁶

El estómago se divide en 5 porciones:

- Cardias: la conexión con el esófago
- Fundus: la cúpula estomacal situada bajo el diafragma izquierdo
- Cuerpo: la mayor porción del estómago
- Antro: la porción antes de la salida del estómago
- Píloro: la puerta en la salida del estómago hacia el duodeno el que se conforma un esfínter que en condiciones normales evita el reflujo de contenido proveniente del duodeno.

Recuento histológico:

La pared del estómago consta de cuatro capas. De dentro hacia fuera:

- Mucosa en esta se encuentran glándulas secretoras de moco y HCL vasos linfáticos y la lamina propia, también consta de una capa muscular (muscularis mucosae)

- Submucosa : en esta capa se encuentra el plexo de meissner que es un componente del sistema nervioso entérico, esta contituida de tejido conectivo laxo.
- Muscular: compuesta por una capa de musculo liso.
- Serosa: capa externa que esta constituida por tejido conectivo laxo.

Epidemiología del cáncer gástrico

Edad, sexo y lugar de distribución

La incidencia de CG se sabe que aumenta con la edad con el pico de incidencia ocurre en 60 a 80 años. Los casos en pacientes menores de 30 años son muy poco frecuentes. En la India, el rango de edad para el CG es 35 a 55 años en el Sur y 45 a 55 años en el Norte. La enfermedad muestra una preponderancia masculina en casi todos los países, con tasas de dos a cuatro veces mayor en los hombres que en las mujeres. El CG puede desarrollarse tanto en el proximal y la región distal. En el CG distal predominan en los países en desarrollo, entre los negros, y en la parte baja grupos socio-económicos. Los factores dietéticos y H. pylori son los principales factores de riesgo para la desarrollo de tumores distales. Tumores proximales son más comunes en los países desarrollados, entre los blancos, y en mayores clases socio-económicas. Los principales factores de riesgo de cánceres proximales son la enfermedad de reflujo gastroesofágico y la obesidad. Los tumores distales siguen predominando en Japón en contraste con el aumento de la prevalencia de los tumores proximales en el resto del mundo.²²

Datos recientes de la Asociación Americana del Cáncer estiman que el número de casos nuevos y muertes por cáncer de estómago en los Estados Unidos en 2013 es de 21,600 y 10,990, respectivamente.²¹ Además, el adenocarcinoma, que representa entre 90 y 95% de todas las neoplasias malignas gástricas. La frecuencia del sitio del origen del cáncer en el interior del estómago ha cambiado en los Estados Unidos en el transcurso de los últimos decenios.²²

Los casos de cáncer de la mitad distal del estómago han disminuido en los Estados Unidos a partir del decenio de 1930. Sin embargo, en los dos últimos decenios, la incidencia del cáncer del cardias y la unión gastroesofágica ha estado subiendo rápidamente. La incidencia de este cáncer ha aumentado extraordinariamente, especialmente en pacientes menores de 40 años.²²

Distribución geográfica

La constante disminución de la incidencia y la mortalidad de CG en la mayoría de los países ricos se ha atribuido a los cambios en los hábitos alimentarios, el almacenamiento de alimentos, y el control de la infección por *H. pylori*. Su incidencia varía en diferentes partes del mundo con las más altas tasas de incidencia en Asia del Este, Europa del Este, y América del Sur, mientras que América del Norte y África presentan las tasas más bajas. Este cáncer es el quinto cáncer más común en Europa, con 159,900 nuevos casos y 118,200 muertes reportadas en 2006. La población de Linxian, China es conocida por tener una de las tasas más altas de cáncer de cardias esofágico / gástrico en el mundo. En la India, la incidencia de CG es mayor en los estados del sur y el noreste de Mizoram registrando una tasa ajustada por edad de 50,6 y 23,3 para los hombres y mujeres, respectivamente. Una evaluación reciente de 556 a 400 muertes por cáncer en la India en 2010 basado en una encuesta representativa a nivel nacional encontró que CG con una tasa de mortalidad del 12,6% es el segundo cáncer mortal más común.⁴

Variaciones significativas en la incidencia de cáncer gástrico se han observado entre los diferentes grupos étnicos que viven en la misma región, los afroamericanos, los hispanos y los nativos americanos se ven más afectadas que los caucásicos en los Estados Unidos. Sin embargo, la distribución geográfica del cáncer gástrico no puede atribuirse a las diferencias raciales solas. Por ejemplo, los nativos de Japón y de China que vive en Singapur tienen unas mayores tasas que sus contrapartes en Hawai. Por otra parte, las personas que emigran de zonas de alta incidencia, como Japón regiones de baja incidencia, como los Estados Unidos se encontró que han reducido el riesgo de cáncer gástrico.³

Etiología²⁰

Aunque la etiología del cáncer gástrico es multifactorial, más de 80% de los casos se han atribuido a infección por *H. pylori*. Además, factores relacionados con la dieta, estilo de vida, genético, socioeconómico y otros contribuyen a la carcinogénesis gástrica.

H. pylori¹⁷

H. pylori, es una bacteria espiral micro aerofílica Gram-negativas encontrado en la mucosa gástrica en pacientes con gastritis severa y la gastritis atrófica crónica. Ha sido reconocido como

un factor de riesgo importante para el cáncer gástrico.. En un estudio prospectivo en 1,526 pacientes japoneses que tenían úlceras duodenales, úlceras gástricas, pólipos gástricos o dispepsia no ulcerosa, 2.9% de los pacientes infectados por *H. pylori* posteriormente desarrollaron cáncer gástrico, mientras que ninguno de los pacientes no infectados desarrollaron tumores. En 1994, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer clasificó *H. pylori* como un "Grupo 1 carcinógeno humano" basándose en una gran cantidad de estudios.

Actualmente, aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por *H. pylori*. La prevalencia de infección por *H. pylori* varía notablemente en diferentes países en Asia, con tasas de seroprevalencia mayor en países en desarrollo que en los países desarrollados. La identificación de *H. pylori* como un factor de riesgo para la carcinogénesis gástrica ha estimulado una amplia investigación sobre los mecanismos por los cuales *H. pylori* induce carcinogénesis. Una combinación de un organismo virulento, medio ambiente permisivo, y un huésped genéticamente susceptible se considera esencial para el CG inducida por *H. pylori*. Se sugiere que *H. pylori* desencadena una cascada de eventos que promueve la progresión secuencial del epitelio gástrico normal a través de la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal, y de displasia a carcinoma. La bacteria segrega varios productos que pueden causar daño a la mucosa gástrica tales como la ureasa, proteasa, fosfolipasa, amoniaco, y acetaldehído.

La generación del estrés oxidativo se reconoce como un factor de virulencia en huéspedes infectados por *H. pylori*. La infección por *H. pylori* induce la producción de oxígeno reactivo y especies de nitrógeno y suprime los mecanismos de defensa antioxidante del huésped, que conducen a daño oxidativo del ADN. Sin embargo, *H. pylori*, que está dotado con una variedad de enzimas antioxidante está a salvo del estrés oxidativo y el daño se limita exclusivamente a la mucosa gástrica del huésped susceptible.

La evidencia epidemiológica sugiere que las cepas de *H. pylori* que contienen la isla de patogenicidad *cag* (*cagPAI*) son más virulentas. El *cagPAI* es un segmento del genoma 40 kb que codifica aproximadamente 30 genes, incluyendo el gen asociado a la citotoxina A (*CagA*). La virulencia de cepas positivas *CagA* aumentan el riesgo de cáncer gástrico de tipos tanto intestinal y difuso, pero no el riesgo de cáncer de cardias. La proteína *CagA* es entregado en

células epiteliales gástricas donde se somete a la fosforilación de tirosina por la familia de quinasas SRC. La CagA fosforilada se une específicamente a y activa SHP2, una fosfatasa que transmite señales positivas para el crecimiento celular y la motilidad. Por lo tanto, *H. pylori* que actúa a través de CagA activa del factor de crecimiento receptores, aumenta la proliferación, inhibe la apoptosis, y promueve la invasión y la angiogénesis.

Los perfiles de expresión génica de muestras de la mucosa gástrica antral de pacientes infectados por *H. pylori* por análisis microensayos seguido por ensayos de PCR cuantitativa en tiempo real tienen expresión diferencial revelado de 38 genes, lo que indica que la infección por *H. pylori* conduce a la evasión de acogida defensa, las respuestas inflamatorias e inmunes mejoradas, la activación de NF-kappa B y las rutas de señalización de Wnt / β -catenina, la perturbación de la homeostasis de iones de metal, y la inducción de la carcinogénesis.

Factores dietéticos¹⁷

El papel de la dieta en la patogénesis del CG ha sido revelado por la literatura. Las poblaciones con alto riesgo se ha demostrado que consumen dietas ricas en almidón y pobre en calidad de la proteína, y no están inclinados a comer frutas frescas y verduras. Tanto la dieta rica almidón y la dieta baja en proteínas puede favorecer la nitrosación catalizada por el ácido en el estómago y causar daño mecánico a la mucosa gástrica.

El consumo de grandes cantidades de pescado salado, salsa de soya, verduras en escabeche, carne curada y otros alimentos conservados en sal, aumenta la colonización por *H. pylori*, y el riesgo de CG por el daño directo a la mucosa del estómago que resulta en la gastritis. La sal también se sabe que inducen hipergastrinemia y mutaciones endógenas, la promoción de proliferación de células epiteliales que conduce finalmente a la pérdida de células parietales y la progresión del CG. Además, el contenido de nitratos de los fertilizantes, el suelo y el agua también contribuyen al nitrato de la dieta. El nitrito, nitrato, y nitrosantes mediados por bacterias y / o macrófagos activados. La nitrosación de un número de guanidinas de origen natural y polipéptidos L-arginina produce compuestos mutagénicos. El nitrato de la dieta se convierte en compuestos cancerígenos N-nitroso (NNC) por el ácido gástrico aumentando de este modo el riesgo de cáncer gástrico. Pequeñas cantidades de NNC preformada y nitrosaminas también pueden estar presentes en algunos alimentos como embutidos, leche en polvo instantánea, sopas y café secado en la llama

directa.

Además de los componentes específicos de la dieta, ciertas prácticas de cocina también se asocian con un aumento de riesgo de CG. Estos incluyen asado de carnes, hornear y freír en hornos abiertos, secado al sol, la salazón, el curado, y decapado, todos los cuales aumentar la formación de NNC. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos tales como el benzo [a] pireno forman en ahumado alimentos que han sido incriminados en muchas áreas del mundo con altos índices de cáncer.

Estilo de vida

El alcohol, un irritante gástrico es un factor de riesgo importante para el CG. Una correlación directa se observó entre el consumo de alcohol, tabaco y el riesgo de CG en un estudio de cohorte. Un estudio realizado en laboratorio demostró una correlación positiva entre el alcohol el consumo y el tabaquismo con el perfil lipídico en pacientes con cáncer gástrico. El Proyecto de Investigación Europea Prospectiva sobre cáncer y nutrición (EPIC) encontró una asociación significativa entre la intensidad y la duración del hábito de fumar cigarrillos y el riesgo CG. Se encontró que el antecedente de tabaquismo es un factor de riesgo independiente significativo para la mortalidad por CG en los pacientes que se habían sometido a resección quirúrgica curativa. Se sabe que fumar disminuye las prostaglandinas que mantener la integridad de la mucosa gástrica. El humo del tabaco induce el desarrollo de precursores lesiones gástricas como gastritis, úlceras, y metaplasma intestinal. Los fumadores tienden a tener una mayor incidencia de Infección por H. pylori y la inflamación gastroduodenal que los no fumadores.¹⁹

Obesidad

La obesidad es uno de los principales factores de riesgo para el adenocarcinoma gástrico cardias. La obesidad puede promover la enfermedad de reflujo gastroesofágico que predispone al esófago de Barrett, un estado precursor metaplásico para el adenocarcinoma de esófago y unión gastroesofágica.. Un estudio prospectivo de EE.UU. encontró que el índice de masa corporal se asoció significativamente con mayores tasas de mortalidad por CE entre los hombres. Por lo tanto, los factores de riesgo asociados positivamente con el adenocarcinoma de esófago y cardias gástrico incluyen la obesidad, reflujo gastroesofágico, y la presencia de esófago de Barrett.¹⁹

Un resumen de las principales diferencias entre el cardias y el cáncer gástrico noncardia se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1 Diferencias epidemiológicas entre el cáncer gástrico del cardias y no cardia.²²

Características	Cardia	No cardia
Incidencia	Aumentando	Disminuyendo
Localización geográfica:		
• Países occidentales	+	-
• Este Asia	-	+
• Países en desarrollo	-	+
Edad	++	++
Sexo masculino	++	+
Raza caucásica	+	-
Bajo estado socioeconómico	-	+
Infección por H. pylori	?	+
Dieta:		
Alimentos preservados	+	+
Frutas/vegetales	-	-
Obesidad	+	?
Tabaco	+	+

Notas: ++, fuerte asociación positiva; +, asociación positiva; -, asociación negativa; ?, estudios ambiguos.

Antecedentes familiares

El cáncer gástrico es una manifestación conocida de síndromes de predisposición hereditaria de cáncer similares a cáncer de colon hereditario no polipósico y el síndrome de Li-Fraumeni. Conforme a la base de datos OMIM, 90% de los cánceres gástricos son esporádicos, mientras que el 10% son hereditarios. El primer informe documentado de predisposición familiar al CG fue descrito para la familia de Napoleón Bonaparte con Napoleón, su padre, abuelo, hermano y tres hermanas, todos murieron de cáncer de estómago en una edad relativamente temprana. El estudio de gemelos escandinavo en los registros de gemelos suecos, danés y finlandés encuentra un aumento del riesgo de cáncer de estómago en el gemelo de una persona afectada. Los familiares suelen compartir el mismo entorno y tener un estatus socioeconómico

similar. Estos factores de riesgo actúan de forma independiente o en conjunción con factores genéticos que aumenta el riesgo de cáncer de estómago.²⁰

Ocupaciones

Una correlación positiva ha sido reconocida entre aumento de riesgo de cáncer de estómago y un número de ocupaciones incluyendo la minería, la agricultura, la refinación, y la pesca, así como en los trabajadores de procesamiento de caucho, la madera, y el amianto. La exposición ocupacional al polvo y a altas temperaturas en entornos como en la cocina, el procesamiento de la madera, operadores de plantas, alimentos y maquinaria afines se asoció con un riesgo aumentado significativo de cáncer gástrico del subtipo difuso. Un estudio de cohorte alemán en minas de uranio sin embargo encontró una positiva relación estadísticamente no significativa entre la mortalidad por cáncer de estómago y la exposición ocupacional al polvo arsénico, polvo fino, y la dosis absorbida de α y de radiación.²⁰

Otros^{19, 20}

Factores de riesgo menos comunes para el CG incluyen la radiación, la anemia perniciosa, el tipo de sangre A, la cirugía gástrica previa para condiciones benignas, y el virus Epstein-Barr.

En la génesis del cáncer gástrico se consideran factores intrínsecos (factor genético) que son susceptibles a agresiones del medio ambiente o de la dieta, factores extrínsecos, los que a lo largo del tiempo producen mutaciones genéticas las que son reconocidas como lesiones pre malignas, por ejemplo la displasia, los adenomas y más comúnmente la gastritis. Correa en 1975 propuso un modelo de carcinogenesis gástrica provocando lesiones pre cancerosas que ulteriormente se transforman en cáncer gástrico de tipo intestinal. Llama la atención que el evento temprano de este proceso de carcinogenesis es el desarrollo de gastritis atrófica crónica posterior a gastritis superficial teniendo como factores fundamentales la ingesta excesiva de sal y últimamente la infección por *H. pylori*.

Patología¹⁷

El 95% de las neoplasias malignas del estómago corresponden a adenocarcinomas. Linfomas, sarcomas, carcinoide y carcinomas escamosos dan cuenta del 5%.

Los adenocarcinomas se pueden clasificar de acuerdo a su tipo en tubulares (los más frecuentes), papilares, mucinosos y estos de acuerdo a su grado de diferenciación histopatológica en G1 a G4.

G1: tumor bien diferenciado.

G2: tumor moderadamente diferenciado.

G3: tumor poco diferenciado

G4: tumor indiferenciado

Clasificación TNM¹⁷

Tabla 1 Clasificación internacional de TNM para el estadio del tumor.

T: Tumor primario (primera metástasis)	
Tx	Tumor primario no evaluable
T0	No evidencia de tumor primario
T is	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión a la ñamina propia.
T1	Tumor que invade lamina propia, muscular de la mucosa o sub mucosa
T1a	Tumor que invade lamina propia o muscular de la mucosa
T1b	Tumor que invade submucosa
T2	Tumor que invade muscularis propia, sin extensión a los liamentos gastrohepaticos, gastrocolonicos, epiplón mayor ni menor.
T3	Tumor que penetra el tejido conectivo subseroso sin invasión al peritoneo visceral o estructuras adyacentes
T4	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
T4a	Tumor que invade la serosa (peritoneo visceral)
T4b	Tumor que invade estructuras adyacentes
N: Ataque de los ganglios linfáticos	
N0	No metástasis a ganglios linfáticos regionales. Se debe usar pN0 si todos los ganglios linfáticos examinados fueron negativos para metástasis, independiente del número de ganglios resecaados
N1	Metástasis a uno o dos ganglios linfáticos regionales

N2	Metástasis de tres a seis ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en siete o más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en siete a quince ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales.

M: Metástasis a distancia

M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Hay metástasis a distancia

Estadios	Estadio 0 – Tis N0 M0 Estadio IA – T1 N0 M0 Estadio IB – T2 N0 M0; T1 N1 M0 Estadios IIA – T3 N0 M0; T2 N1 M0; T1 N2 M0 Estadio IIB – T4a N0 M0; T3 N1 M0; T2 N2 M0; T1 N3 M0 Estadio IIIA – T4a N1 M0; T3 N2 M0; T2 N3 M0 Estadio IIIB – T4b N0 M0; T4b N1 M0; T4a N2 M0; T3 N3 M0 Estadio IIIC – T4b N2 M0; T4b N3 M0; T4a N3 M0 Estadio IV – Cualquier T Cualquier N M1
-----------------	--

Clasificación de Lauren¹⁶

A parte de la clasificación TNM, en el cáncer de estómago también se utiliza la clasificación de Lauren, Basándose en el estudio histológico de 1344 piezas de gastrectomía por cáncer entre 1945 y 1964, en la Universidad de Turku (Finlandia), Pekka Lauren estableció en 1965 una nueva clasificación del carcinoma gástrico. Los criterios para esta división fueron la histología y citología de los carcinomas, la secreción de moco y el modo de crecimiento. 17

- **Tipo intestinal:** El cáncer crece en forma de pólipos en el estómago y está bien delimitado. Este tipo de cáncer tiene un pronóstico bueno.
- **Tipo difuso:** El cáncer crece en la pared del estómago y no está bien delimitado. El pronóstico es desfavorable por la metástasis temprana.
- **Tipo mixto:** El cáncer crece tanto en dirección a la cavidad gástrica como lateralmente en la pared del estómago.

Clasificación histológica¹⁶

La clasificación histológica del tumor tiene lugar dentro de la imagen microscópica de las células tumorales según el esquema internacional de la OMS en:

- adenocarcinoma papilar
- adenocarcinoma tubular
- adenocarcinoma mucinoso

- carcinoma de células con forma de “anillo de sello”
- carcinoma adenoescamoso
- carcinoma de células pequeñas
- carcinoma indiferenciado

Metástasis¹⁶

Las **metástasis** son colonizaciones de **tumores** malignos. En el cáncer de **estómago** pueden darse las siguientes metástasis:

- **Metástasis de los ganglios linfáticos:** En el momento del diagnóstico inicial, aproximadamente el 70% de los pacientes de cáncer de estómago presentan metástasis en los ganglios linfáticos. En caso de cáncer de estómago uno de los ganglios linfáticos en el hueco supraclavicular izquierdo (el ganglio de Virchow) se ve atacado con frecuencia.
- **Metástasis a distancia:** La propagación de las células cancerígenas con metástasis a través del sistema sanguíneo (metástasis hematógenas) ataca sobre todo al hígado, seguido de pulmones, huesos y cerebro.
- **Por continuidad:** Si el cáncer de estómago crece en los órganos vecinos como esófago, duodeno, intestino grueso y páncreas, pueden darse otras metástasis.
- **Metástasis por vía celómica:** Si las células tumorales se desprenden del lado exterior de la pared gástrica, el cáncer de estómago puede extenderse hacia el peritoneo (carcinomatosis peritoneal). Aquí se segrega fluido en la cavidad abdominal (ascitis). Además, pueden formarse metástasis por vía celómica en los ovarios o en el saco de Douglas (la zona más profunda de la pelvis).

Cuadro clínico^{16,17}

En un 5%-10% puede presentarse antes de los 45 años; se diagnostica generalmente a partir de los 60 años en el tipo intestinal y una década antes en el tipo difuso. La mayor parte de los casos cursa de modo asintomático hasta que el tumor afecta a la capa muscular y pasa a ser un tumor gástrico avanzado. Los síntomas de inicio son variables, inespecíficos y poco intensos; que ocasionan errores o retrasos en el diagnóstico. En ocasiones, la clínica del paciente no se debe al

propio tumor, sino a la presencia de metástasis a distancia: ictericia, dolores óseos, disnea, alteraciones neurológicas o síndromes paraneoplásicos. Los síntomas principales son:

- Dolor abdominal: aparece en 60-70 % de los pacientes.
- Disminución de peso: en un 50 % de los pacientes.:
 - Melenas y/o hematemesis.
 - Náuseas y vómitos.
 - Astenia.
 - Anorexia.
 - Saciedad precoz..
 - Disfagia: en los tumores de la unión esófago-gástrica.
 - Diarrea o estreñimiento

Los síntomas de Cáncer de Estómago avanzado pueden incluir:

- Debilidad y fatiga.
- Vómitos de sangre o sangre en la materia fecal.
- Pérdida de peso sin razón aparente.

Diagnóstico

Clínico: Lo inespecífico de las manifestaciones clínicas y el que el paciente mantenga durante bastante tiempo un buen estado general, originan la demora desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico entre 1 y 3 meses en un 40% de los casos, entre 3 y 12 meses en un 40-45% y superior al año en un 15%.¹⁹

Radiológico: Su sensibilidad ronda el 80%, con una especificidad del 85%. El estudio radiológico con contraste baritado aporta sólo información complementaria, que puede ser útil en la medición del tamaño y profundidad de una lesión, en la valoración de una estenosis, del vaciamiento gástrico en la linitis plástica y para el estudio de posibles fistulas tumorales. El diagnóstico radiológico nunca dará una certeza total acerca de la benignidad o malignidad de una imagen, especialmente en el caso de las lesiones ulceradas. La exploración fundamental para el diagnóstico es la endoscopia con toma de biopsias y citología. El resto de métodos deben considerarse como complementarios. La tendencia actual es establecer un límite, que viene dado por la edad del paciente, pues los enfermos <45 años que presenten una clínica sugestiva de gastropatía y no tengan ningún signo de alarma: pérdida de peso, sangrado, anemia, alteraciones objetivas en la exploración física, etc., pueden ser tratados de modo sintomático por su médico

general.

Los pacientes cuya sintomatología persista o recidive tras el tratamiento, los mayores de 45 años y todos aquellos que presenten algún signo de alarma deberían ser estudiados endoscópicamente para descartar patología orgánica esófagogastroduodenal y más concretamente la presencia de un cáncer gástrico.¹⁹

Endoscópico: La gastroscopia es una técnica exploratoria, molesta pero perfectamente soportable para un adulto, con una duración media de aproximadamente 5 minutos. Su morbi mortalidad es bajísima: 1/1.000 y 0,06/1.000 exploraciones. El cáncer gástrico se diagnostica clínicamente o se *sospecha* con la exploración visual en más del 90%. Sin embargo, para tener la certeza diagnóstica se requiere de la biopsia. Tras la realización de biopsias el diagnóstico de *certeza* supera el 95% (sensibilidad: 96,1%, especificidad: 99,2%), llegándose a un rendimiento del 99% al añadir el estudio citológico.¹⁷

Neoplasias malignas de estómago (Clasificación Internacional de Enfermedades, CIE-10)¹⁸

- (C16.0) Neoplasias malignas del cardias
- (C16.1) Neoplasias malignas del fondo del estómago
- (C16.2) Neoplasias malignas del cuerpo del estómago
- (C16.3) Neoplasias malignas del antro pilórico
- (C16.4) Neoplasias malignas del píloro
- (C16.5) Neoplasias malignas de la curvatura menor del estómago
- (C16.6) Neoplasias malignas de la curvatura mayor del estómago
- (C16.8) Lesiones de sitios contiguos del estómago
- (C16.9) Neoplasias malignas de otras partes del estómago

Estadificación¹⁶

Además de la gastroscopia y del test de sangre oculta en heces para detectar sangre en las heces, los extensos exámenes en el cáncer de estómago sirven para confirmar el estadio del tumor (estadificación). En función del estadio variarán el tratamiento y el pronóstico. Para ello son

criterios importantes el tamaño del tumor, si hay órganos vecinos atacados y si hay metástasis en ganglios linfáticos y en órganos alejados.

Estrategias de prevención

Correa et al. han sugerido un programa plausible para la prevención del cáncer gástrico que implica la detección y tratamiento de la infección por *H. pylori*, la vigilancia endoscópica e histológica de las lesiones precancerosas, saneamiento mejorado e higiene, restricción de sal en la dieta y la ingesta de una dieta balanceada que contenga frutas y verduras ricas en antioxidantes.¹⁷

La erradicación de la infección por *H. pylori* es considerado como una estrategia de quimioprevención primaria para reducir la incidencia de cáncer gástrico. Las guías americanas y europeas recomiendan la erradicación de *H. pylori* en todos los pacientes con atrofia y/o metaplasia intestinal y en todos los familiares de primer grado de pacientes con cáncer gástrico en adición a controles endoscópicos e histológicos. El Consenso de Cáncer Gástrico de Asia-Pacífico ha recomendado tamizaje y tratamiento basado en la población de la infección por *H. pylori* en las regiones con una incidencia anual de cáncer gástrico por encima de 20/100,000 para revertir *H. pylori* inducida por bioquímicos, genética, y cambios epigenéticos. En varios ensayos de intervención, la erradicación de *H. pylori* ha impedido la progresión de lesiones precancerosas. Los estudios de intervención en Japón han demostrado efectos profilácticos significativos de la erradicación del *H. pylori* en el desarrollo de cáncer gástrico. El valor de la erradicación temprana para prevenir el cáncer gástrico también fue confirmado en modelos animales.^{17,18, 20.}

La modulación de los hábitos alimentarios y los cambios en las prácticas de cocina se cree que reducen significativamente el riesgo de cáncer gástrico. Varios estudios han demostrado el efecto protector de alto consumo de verduras crudas y frutas contra el riesgo de cáncer gástrico. Un estudio EPIC que reclutó a un total de 521,457 pacientes en 23 centros a través de 10 países europeos encontraron una asociación positiva entre el consumo elevado de los antioxidantes de la dieta y el riesgo reducido de cáncer gástrico.^{17,18}

El reanálisis de los efectos beneficiosos de la fruta y verduras en una continuación del estudio EPIC involucrando a 477,312 pacientes incluidos 683 adenocarcinoma pacientes con gástrico durante 11 años de seguimiento encontraron que el consumo de de frutas frescas y cítricos protegía contra el riesgo de cáncer difusa y de cardias, respectivamente. El estudio EPIC también informó de una correlación positiva entre el consumo de carne roja y el riesgo de cáncer gástrico, mientras que la altas concentraciones plasmáticas de vitamina C, algunos carotenoides, retinol y α -tocoferol, alta ingesta de fibra de cereales, y la adhesión a la dieta mediterránea mostró asociación inversa. La modificación de la dieta mediante la reducción de la ingesta de sal y alimentos salados, así como mediante el aumento de la ingesta de frutas y vitamina C se considera, una estrategia práctica para prevenir el cáncer gástrico. Tanto el consumo de té verde y negro ha sido informado de que se asocia con reducción del riesgo de cáncer de estómago en estudios epidemiológicos y experimentales.¹⁷

Los resultados de estudios epidemiológicos y experimentales apuntar a una mayor influencia de los nutrientes antioxidantes en el la prevención de la carcinogénesis gástrica. Los bajos niveles plasmáticos de los antioxidantes ácido ascórbico y vitamina E tiene han sido reportados en regiones de alto riesgo. Estudios de laboratorio han demostrado que los pacientes con cáncer gástrico son más susceptibles a especies de oxígeno reactivo inducido por la peroxidación lipídica como consecuencia del insuficiente potencial antioxidante. En particular, la vitamina C es reportada para prevenir el desarrollo del cáncer gástrico mediante la inhibición de la conversión de nitratos en compuestos cancerígenos N-nitroso (NNC) y retrasar la inducción de tumores en animales de experimentación.

Los resultados de los ensayos de intervención confirman que los sujetos en alto riesgo de desarrollar cáncer de estómago pueden ser protegidos por la suplementación con antioxidantes. El hallazgo de una reducción en la mortalidad por cáncer entre los que recibieron los suplementos antioxidantes en Linxian, China, fue el primer estudio amplio de intervención que estimuló la investigación básica en este ámbito.^{17,18, 20.}

Los antioxidantes dietéticos pueden ejercer sus efectos inhibitorios en la carcinogénesis gástrica por uno cualquiera o una combinación de los siguientes mecanismos de prevención de la activación metabólica de pro carcinógenos, inactivación de agentes carcinógenos, mejorando los

mecanismos de reparación del ADN, la disminución de la expresión proto-oncogén, activación de los genes supresores de tumores, la inhibición de la célula proliferación, la angiogénesis e inflamación, la diferenciación que induce y la apoptosis, estimulando la respuesta inmune, y modulando los factores de transcripción y vías de señalización aberrantes.^{17,18,20.}

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: De casos y controles.

Área de estudio: Departamento de Patología del Hospital San Juan de Dios (HSJD), Estelí. Cuenta con el apoyo de 4 técnicos de laboratorio, actualmente hay 3 cito tecnólogos, y 3 patólogos a disposición del procesamiento y corte de tejidos. Además, hay dos secretarias que realizan la transcripción de los reportes y el archivo de la información.

Población de estudio:

Fueron todos los pacientes a los que se les realizó biopsias gástricas enviadas al Departamento de Patología-HSJD-Estelí, en el período de enero de 2010 a agosto de 2012. Los casos fueron todos los pacientes diagnosticados con cáncer gástrico y los controles los pacientes con resultados negativos.

Tamaño de la muestra y muestreo

Los casos y los controles serán seleccionados de forma aleatoria simple. La relación caso-control será de 1:3 respectivamente dada la baja frecuencia del cáncer gástrico y para aumentar el poder del estudio.

Recolección de la información

La fuente de información fue secundaria, ya que los datos fueron obtenidos de los archivos en el departamento de patología y/o expedientes clínicos. Se realizó una ficha de recolección de información la cual fue elaborada por los autores según objetivos del estudio. Previo a la recolección de la información se realizaron las coordinaciones pertinentes con la dirección del hospital y del departamento de Patología para tener acceso a los archivos de biopsias y/o expedientes clínicos. Se acudió al departamento de patología del HSJD-Estelí, para la obtención de los datos de información contenidos en los archivos de los pacientes en estudio, en el periodo de enero de 2010 a agosto de 2012.

Análisis

Los datos obtenidos fueron procesados y analizados en el software SPSS versión 18.0. Se utilizaron medidas descriptivas, de asociación mediante OR y de impacto. Como pruebas de significancia estadística se incluyó el Intervalo de Confianza 95% y pruebas no paramétricas. Para controlar los factores de confusión se realizó análisis de regresión logística.

Aspectos éticos

Se solicitó autorización de las autoridades del HSJD-Estelí y se mantuvo la confidencialidad de la información. El único identificador fue el número del expediente clínico para realizar correcciones o para verificar la veracidad de la información. Los resultados serán usados para sugerir estrategias de prevención y control del cáncer de estómago.

Operacionalización de las variables

VARIABLES	CONCEPTO	VALOR/ESCALA
Edad	Edad en años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha de su ingreso.	< 40 40-64 ≥ 65*
Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre y la mujer.	Femenino Masculino*
Procedencia	Lugar donde habita el paciente al momento de la investigación	Urbana Rural*
Escolaridad	Se basará en el nivel escolar al momento del estudio. Se considerara baja analfabeta o primaria, y alta secundaria o universitaria.	Baja* Alta
Etnia		Mestiza Negra*
Evaluación radiológica de tórax	Hallazgos radiológicos	Normal Metástasis
Evaluación ultrasonográfica abdominal	hallazgos ultrasonograficos	Metástasis hepática Adenopatías Ascitis
Localización anatómica	Sitio anatómico en el estómago donde se localiza la lesión identificada por endoscopia	Cardias Fondo Cuerpo Antro Píloro
Clasificación Borrmann	Clasificación endoscópica que divide los tumores gástricos en tipos según su aspecto macroscópico .	I II III IV

Variables	Concepto	Valor/escala
Historia familiar de cáncer gástrico	Antecedentes de familiares de primer grado de consanguinidad con cáncer.	Si* No
Grupo sanguíneo	Clasificación de la sangre en base a las características de la membrana de los glóbulos rojos o hematíes y del suero de la sangre. La clasificación usada para describir los grupos sanguíneos en son los antígenos (el sistema ABO).	A* B,AB,O
Tabaquismo	Historia de consumo de tabaco referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Alcoholismo	Historia de consumo de alcohol etílico referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Sobrepeso/Obesidad	Pacientes con un índice de masa corporal $\geq 25\%$.	Si* No
Dieta pobre en frutas y verduras	Historia de consumo de frutas y verduras referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Dieta salada	Historia de consumo de alimentos salados referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Reflujo gastroesofágico	Historia de reflujo gastroesofágico referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Helicobacter pylori	Identificación de H. pylori en las muestras tomadas en las endoscopías tratadas con tinción de Giemsa.	Si* No
Anemia perniciosa	Historia de anemia perniciosa, referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Gastritis atrófica	Historia de gastritis atrófica referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Pólipos gástricos	Historia de pólipos gástricos referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No
Cirugías previas	Historia de cirugías previas de estomago referida por el paciente en la historia clínica.	Si* No

Variables	Concepto	Valor/escala
Tipo histológico	Clasificación histológica De cáncer gástrico utilizada en el Departamento de patología del Hospital Escuela HEODRA. OMS 2000	Adenocarcinoma: <ul style="list-style-type: none"> • tipo Intestinal • Tipo Difuso • Papilar • Tubular • Mucinoso C. de cél. anillo de sello C. adenoescamoso C. células escamosas C. de Células Pequeñas C. indiferenciados
Procedimiento quirúrgico:	Técnica empleada para el tratamiento quirúrgico de los pacientes en estudio. Desde gastrectomía hasta cirugía con fines paliativos	Gastrectomía total Gastrectomía subtotal Derivaciones gastroentéricas enterostomía Ninguno
Quimioterapia	Neoadyuvante: Esquema administrado antes de la cirugía. Adyuvante: Esquema administrado después de la cirugía.	Neoadyuvante Adyuvante

RESULTADOS

Las principales características demográficas de la muestra estudiada fueron edad entre 40-64 años (43.1%), sexo femenino (58.3%), procedencia rural (51.4%), baja escolaridad (76.4%), etnia mestizos y ocupación ama de casa (27.8%). Sin embargo, al comparar la distribución de estas características entre los casos y los controles se observaron diferencias. Por ejemplo, la mayoría de casos tenían 65 años y más, mientras que en los controles predominó el grupo de 40-64 años; con respecto al sexo, en los casos predominaron los hombres y en los controles las mujeres; la procedencia rural predominó en los casos (83.8% vs. 40.2%); tanto en los casos como en los controles la mayoría tenían baja escolaridad, eran mestizos y con ocupación ama de casa y agricultores. Las diferencias observadas con respecto a la edad, procedencia, escolaridad y ocupación fueron estadísticamente significativas (Valor $P < 0.05$), pero con respecto al sexo y etnia las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Cuadro 1).

Cuadro 1 Características demográficas de casos y controles, “Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.

Variables	Controles (n=107)	Casos (n=37)	Total (n=144)	
			No.	%
Edad (Años):*				
< 40	29.0	10.8	35	24.3
40-64	47.7	29.7	62	43.1
≥ 65	23.4	59.5	47	32.6
Sexo:				
Masculino	37.4	54.1	60	41.7
Femenino	62.6	45.9	84	58.3
Procedencia:*				
Rural	40.2	83.8	74	51.4
Urbana	59.8	16.2	70	48.6
Escolaridad:*				
Baja	70.1	94.6	110	76.4
Alta	29.9	5.4	34	23.6
Etnia:				
Mestiza	100.0	100.0	144	100.0
Negra	0.0	0.0	0	0.0
Ocupación:*				
Ama de casa	25.2	35.1	40	27.8
Agricultor	9.3	35.1	23	16.0
Estudiante	8.4	2.7	10	6.9
Otros	43.0	13.5	51	35.4
Ninguno	14.0	13.5	20	13.9

* Valor P < 0.05

El promedio de edad de los casos fue de 67.2 ± 19.5 años, la mediana de 68 y el rango de edades vario de 18 a 100 años. En cambio en los controles el promedio de edad fue de 50.2 ± 17.9 años, la mediana de 51 y el rango de edades vario de 18 a 96 años.

Los principales métodos diagnósticos empleados en los casos fueron: histopatológico (100%), endoscópico (95%) y radiológico (11%) (Fig. 1). De los cuatro pacientes a los que se les hizo estudio radiológico, solamente en uno se observaron signos de metástasis.

Fig. 1 Métodos diagnósticos empleados en los casos, "Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.

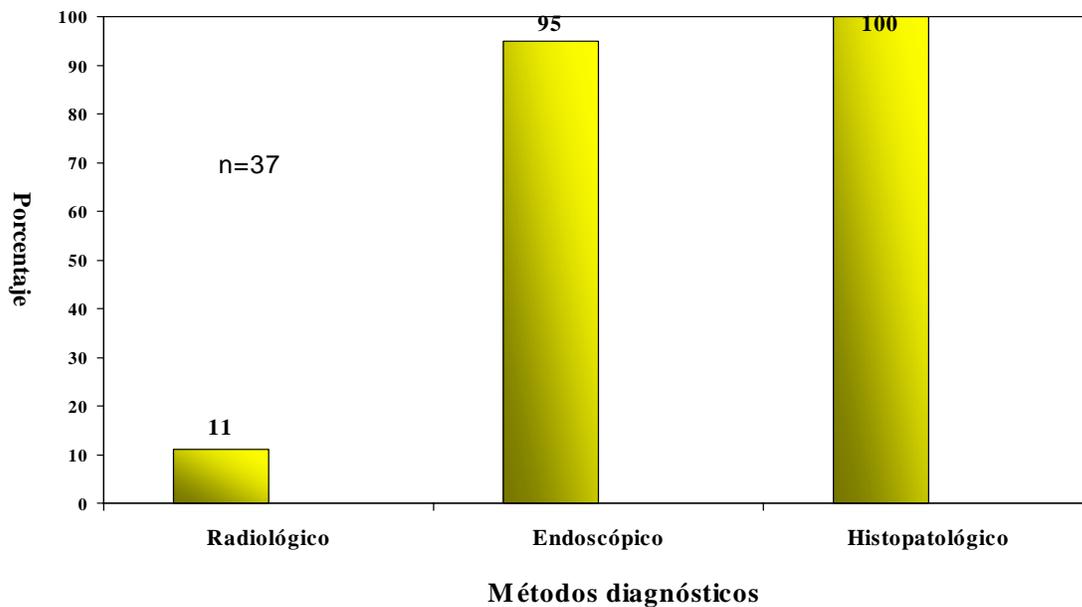
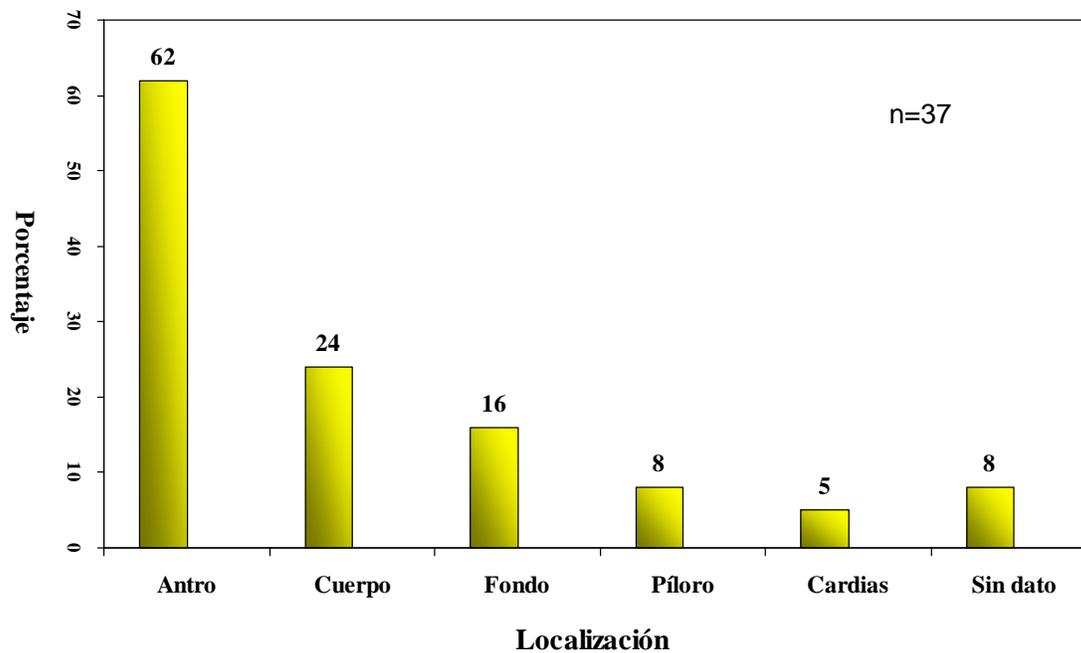
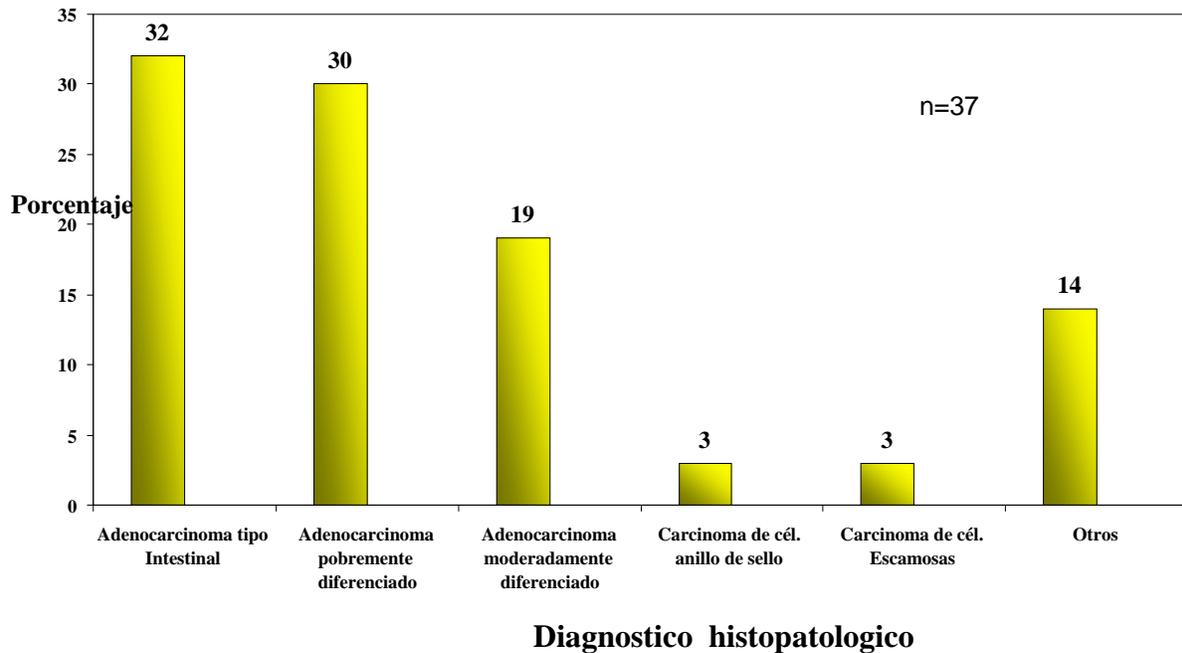


Fig. 2 Localización anatómica del cáncer gástrico por endoscopia, "Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.



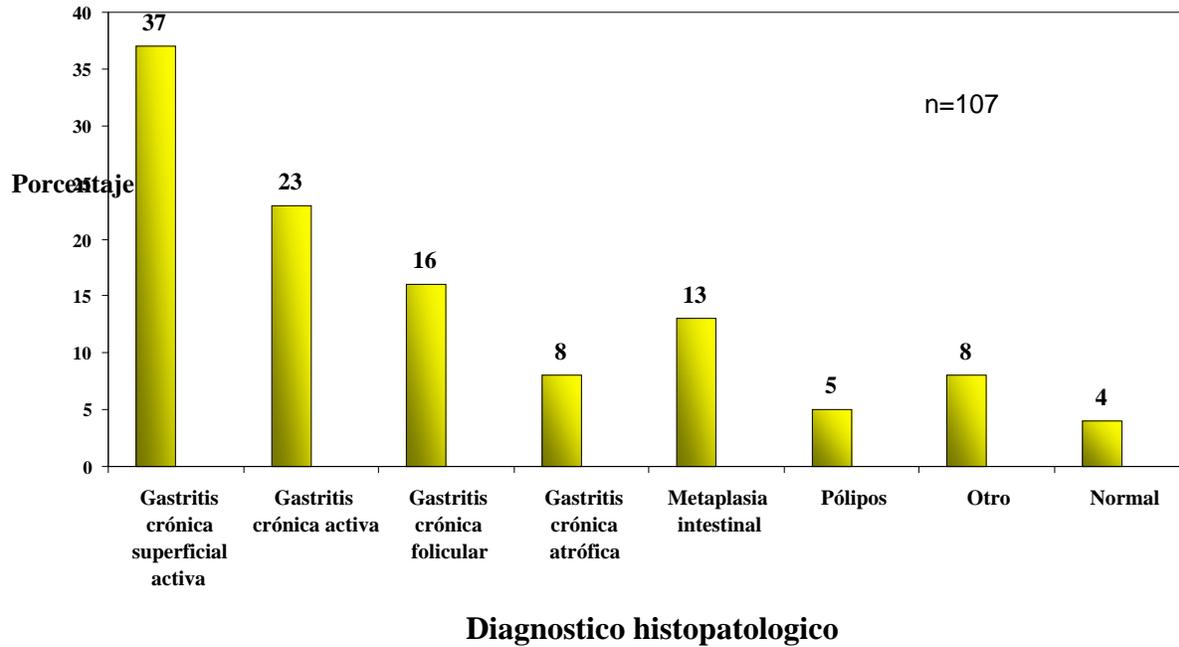
Las lesiones malignas detectadas por endoscopia se localizaron en el antro (62%), cuerpo (24%), fondo (16%), píloro (8%) y cardias (5%) (Fig. 2).

Fig. 3 Diagnóstico de los casos, "Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.



tipo intestinal (32%), adenocarcinoma pobremente diferenciado (30%) y carcinoma moderadamente diferenciado (19%). Otros tipos menos frecuentes fueron carcinoma de células anillo de sello y carcinoma de células escamosas con 3% cada una (Fig. 3).

Fig. 4 Diagnóstico de los controles, "Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.



crónica superficial (37%), gastritis crónica activa (23%), gastritis crónica folicular (16%), metaplasia intestinal (13%), gastritis crónica atrófica (8%) y pólipos (5%). En el 4% de los pacientes el diagnóstico fue considerado normal o sin alteraciones (Fig. 4).

Al realizar el análisis crudo de los factores de riesgo se determinó que dentro de los factores demográficos solamente la edad de 65 años y más (OR=4.8; IC 95%: 2.0-11.6), la procedencia rural (OR=7.6; IC 95%:2.7-22.7) y la baja escolaridad (OR=7.4; IC 95%:1.5-48.4) estuvieron asociados estadísticamente con el cáncer gástrico. Dentro de los factores ambientales, solamente el consumo pobre de frutas y verduras (OR=8.7; IC 95%:1.1-185.0) estuvo asociado estadísticamente al cáncer gástrico. Los otros factores como los genéticos, premalignos e infecciosos no fueron factores de riesgo (Cuadro 2-3).

Al realizar análisis de regresión logística solamente tres de los cuatro factores de riesgo que habían tenido significancia estadística en el análisis crudo estuvieron asociados al cáncer gástrico, siendo excluida la baja escolaridad. El factor de riesgo con mayor fuerza de asociación fue el pobre consumo de frutas y verduras (OR=18.0; IC 95%: 1.8-177.8), seguido por la procedencia rural (OR=4.9; IC 95%: 1.5-16.3) y la edad de 65 años o más (OR=3.6; IC 95%:1.1-11.5), respectivamente (Cuadro 2).

Cuadro 2 Factores de riesgos demográficos, genéticos y ambientales de cáncer gástrico, “Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.

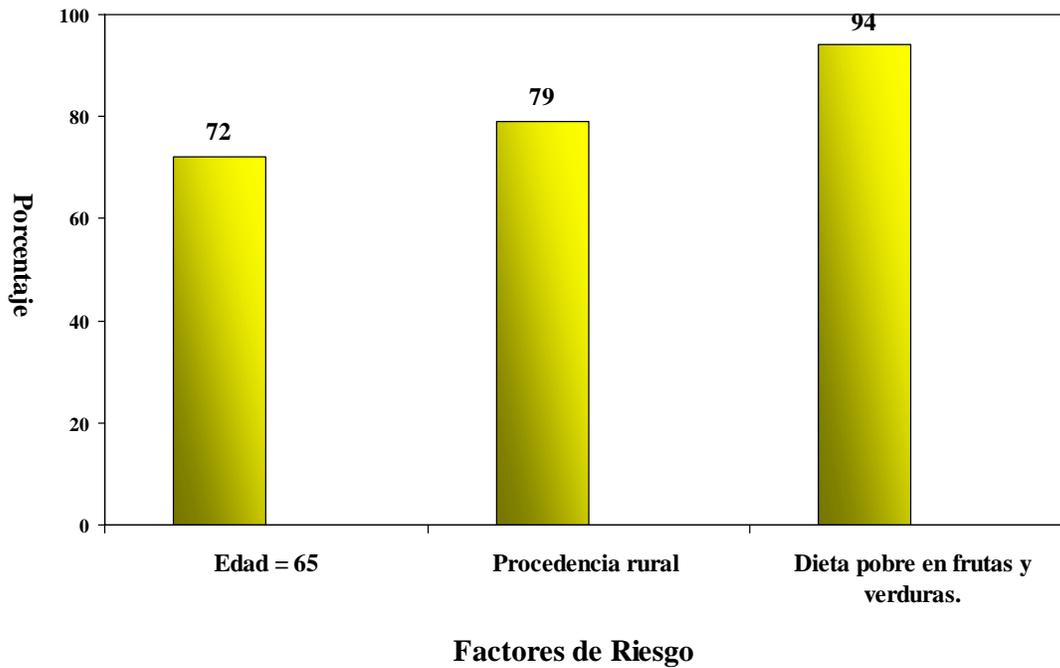
Factores de riesgo	Odds ratio crudo (IC 95%)	Valor P	Odds ratio ajustado (IC 95%)	Valor P
Demográficos:				
Edad ≥ 65	4.8 (2.0-11.6)	0.000	3.6 (1.1-11.5)	0.02
Sexo masculino	1.9 (0.8-4.5)	0.07	2.7 (0.5-13.8)	0.2
Procedencia rural	7.6 (2.7-22.7)	0.000	4.9 (1.5-16.3)	0.008
Baja escolaridad	7.4 (1.5-48.4)	0.002	1.02 (0.1-10.4)	0.7
Genéticos:				
Antecedente familiar	0.8 (0.2-2.9)	0.4	0.4 (0.07-2.2)	0.4
Tipo de sangre “A”	1.09 (0.4-2.5)	0.8	0.5 (0.1-1.8)	0.3
Ambientales:				
Dieta pobre en frutas y verduras.	8.7 (1.1-185.0)	0.01	18.0 (1.8-177.8)	0.01
Alcoholismo	1.1 (0.4-2.6)	0.7	0.5 (0.04-7.1)	0.6
Tabaquismo	1.3 (0.5-3.2)	0.4	0.5 (0.05-6.0)	0.6
Ocupación de riesgo	4.6 (0.5-42.3)	0.1	13.7 (0.4-458.3)	0.1
Obesidad	0.2 (0.04-0.7)	0.01	0.5 (0.07-3.3)	0.4

Cuadro 3 Factores de riesgos premalignos e infecciosos de cáncer gástrico, “Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.

Factores de riesgo	Odds ratio crudo (IC 95%)	Valor P	Odds ratio ajustado (IC 95%)	Valor P
Premalignos:				
Gastritis atrófica, metaplasia intest. y displasia.	1.1 (0.4-2.7)	0.7	0.7 (0.1-2.8)	0.6
Anemia perniciosa	1.4 (0.0-21.7)	0.5	--	--
Pólipos gástricos	0.96 (0.0-11.0)	0.7	--	--
Cirugías previas de estómago.	--	0.2	--	--
Infecciosos:				
H. pylori	0.03 (0.0-0.1)	0.000	0.01 (0.0-0.9)	0.000

El porcentaje de riesgo atribuible a la dieta pobre en frutas y verduras fue de 94%, seguido por procedencia rural 79% y edad de 65 años o mas con 72% (Fig. 3).

Fig. 5 Porcentaje de riesgo atribuible del cancer gástrico, "Hospital San Juan de Dios, Estelí, 2010-2012.



DISCUSION

Los datos demográficos de los pacientes con carcinoma gástrico es consistente con lo reportado por la literatura, ya que afecta principalmente a personas de edad avanzada que al momento de su diagnóstico el promedio de edad es de 70 años, y casi dos tercios de los pacientes tienen 65 años o más, cifras muy similares a las de nuestro estudio (68% y 59.5%). Además, el riesgo es ligeramente mayor entre los hombres que entre las mujeres. Otros factores ambientales desventajosos como la procedencia rural en donde hay problemas relacionados con la mala alimentación e higiene, lo que predispone a la infección por *H. pylori* que ha demostrado ser un factor de riesgo independiente.

El pobre consumo de frutas y vegetales frescos es un factor de riesgo relacionado al cáncer de estómago, similar a lo encontrado en este estudio, debido a que incrementa el consumo de otros alimentos procesados que favorecen este problema. Por eso la Sociedad Americana Contra El Cáncer recomienda estas prácticas de consumo de alimentos saludables, para disminuir a reducir el riesgo de cáncer de estómago.

Un hallazgo importante en este estudio fue la baja prevalencia de *H. pylori* en los casos (de solamente de 5.4%), mientras que en los controles fue de 66.4%. Estos datos son contradictorios con lo reportado por la literatura que refiere que los pacientes con cáncer de estómago tiene una tasa más alta de infección con *H. pylori* que las personas que no tienen cáncer. Esta baja frecuencia puede ser debido al uso frecuente de antibióticos para tratar esta u otras infecciones haya destruido la bacteria previamente, y al momento del tamizaje de esta bacteria en los casos los resultaron fueron negativos. Por lo tanto, la falta de asociación pudo haber sido alterada por lo explicado anteriormente, ya que actualmente existe una mayor conciencia por parte del personal de salud y de la población en general sobre la relación entre el *H. pylori* y el cáncer gástrico, y la práctica de tratarla.

Aproximadamente 9 de cada 10 pacientes con cáncer de estómago son adenocarcinomas, en nuestro estudio fue de 8 de cada 10 pacientes.

Es importante observar que la mayoría de pacientes seleccionados como controles tienen algunos factores de riesgo de cáncer gástrico. Uno de ellos es la elevada prevalencia de *H. pylori*, además, presentan patologías como gastritis crónica superficial (las cuales están asociadas a *H. pylori* y pueden evolucionar a gastritis atrófica), gastritis crónica atrófica, metaplasia, pólipos, etc., que son considerados precancerosos. Se dice que la infección por *H. pylori* a menudo causa gastritis atrófica, la cual puede ser originada por otras causas como reacciones auto-inmunes, en la cual el sistema inmunológico de una persona ataca las células que revisten el estómago. La gastritis crónica atrófica es el precursor más importante de carcinoma gástrico y está asociado con el 94.8% de carcinomas gástricos tempranos. Se estima que después de 10-20 años del diagnóstico de metaplasia intestinal el 10% desarrollaran adenocarcinoma gástrico.

Otro posible cambio precanceroso es la metaplasia intestinal, cuya frecuencia en nuestro estudio fue de 13% de los controles, en la cual el revestimiento normal del estómago es reemplazado con unas células que se parecen mucho a las células que normalmente recubren el intestino y las personas con este padecimiento por lo general tiene también gastritis atrófica crónica. Sin embargo, no se conoce muy bien como ocurre este cambio, pero podría estar relacionado también con la infección de *H. pylori*.

En base a nuestro análisis el 94% de los casos de cáncer gástrico se atribuyen al pobre consumo de frutas, vegetales y verduras. Debido a que este es el único factor de riesgo modificable deberían de dirigirse esfuerzos para mejorar dietas saludables. No obstante, se debe continuar haciendo esfuerzos para la detección y manejo del *H. pylori* la población por parte de las autoridades de salud y hacer un seguimiento a todos los controles que se estudiaron ya que tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico.

Una limitación fue que no se logró aparear los controles según la edad de los casos debido a que los casos eran mucho mayores que los controles. Sin embargo, con el análisis de regresión logística se logró controlar el efecto de los factores de confusión, lo cual respalda a los factores de riesgo con significancia estadística (dieta pobre en frutas y verduras, procedencia rural y edad de 65 años o más) como marcadores de riesgo independiente de cáncer de estómago.

CONCLUSIONES

La mayoría de casos se presentaron en pacientes de mayor edad, hombres y rurales, contrario a los controles, pero ambos la mayoría tenía baja escolaridad, eran mestizos con ocupación ama de casa y agricultores.

Los principales métodos diagnósticos empleados en los casos fueron histopatológico y endoscópico.

Las lesiones malignas se detectadas principalmente en el antro, cuerpo y fondo.

Los principales diagnosticos reportados en los casos fueron: adenocarcinoma tipo intestinal, adenocarcinoma pobremente diferenciado y carcinoma moderadamente diferenciado. Mientras que en los controles fueron la gastritis crónica superficial, gastritis crónica activa, gastritis crónica folicular y la metaplasia intestinal.

En resumen, no pudimos probar nuestra hipótesis de investigación, sin embargo, se logró determinar que los factores de riesgo de cáncer gástrico fueron el pobre consumo de frutas y verduras, la procedencia rural y la edad de 65 años o más, y el porcentaje de riesgo atribuible fue de 94%, 79% y 72%, respectivamente.

Los controles de este estudio constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar carcinoma gástrico si no se tomas las medidas oportunas de detección y control.

RECOMENDACIONES

Promover el consumo de frutas, verduras y vegetales frescos, así como evitar alimentos ahumados y procesados.

Realizar un seguimiento cuidadoso en la consulta externa de los controles estudiados para detectar precozmente el riesgo de presentar cáncer de estómago.

Desde el punto de vista metodológico, en futuros estudios no se debería de considerar solamente la identificación de *H. pylori* en las muestras tomadas en las endoscopías durante el periodo de estudio, sino que debería de incluirse también toda evidencia previa de infección por *H. pylori*.

REFERENCIAS

1. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, et al. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005; 366: 1784-1793
2. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, et al. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 127-164.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA cáncer J Clin* 2011; 61: 69-90.
4. Nagini S. Carcinoma of the stomach: a review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012; 15 (47): 156-169.
5. Ruge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1249-1259.
6. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-6740.
7. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 119-139.
8. Creutzfeldt W. The achlorhydria-carcinoid sequence: role of gastrin. *Digestion* 1988; 39: 61-79.
9. Bordi C, D'Adda T, Azzoni C, et al. Hypergastrinemia and gastric enterochromaffin-like cells. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 Suppl 1: S8-19.
10. Flores SR. Sobrevida y morbilidad de pacientes con cáncer gástrico operados en el Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez en el período comprendido del 1ro de Enero al 31 Diciembre del año 2006. Managua: UNAN-Managua. Tesis (Especialista en cirugía General). 2011.
11. Vanegas GJ. Calidad de Vida de pacientes con Cáncer Gástrico Diagnosticados en el Hospital Escuela "Dr. Oscar Danilo Rosales A" en el periodo de Enero 2003 – Diciembre 2007. Leon: UNAN-Leon. Tesis (Doctor en Medicina y cirugía). 2010.

12. Espinoza M. Factores de riesgo y tipos de cáncer gástrico, en pacientes con biopsia estudiadas en el departamento de Patología del HEODRA en el periodo de enero 2005-noviembre 2006. Leon: UNAN-Leon. Tesis (Especialista en Patología). 2007.
13. Altamirano LA. Estado Actual de los pacientes con Cáncer Gástrico que se Atendieron en el Hospital Escuela Alemán Nicaragüense en el periodo del 1ro de Enero al 31 de Diciembre del 2011. Managua: UNAN-Managua. Tesis (Especialista en cirugía General). 2012.
14. Balladares MY. Comportamiento Clínico y Manejo del Cáncer Gástrico en pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía General del HEODRA, León, Agosto del 2008- Agosto del 2011. Leon: UNAN-Leon. Tesis (Especialista en cirugía General). 2012.
15. <http://nicacancer.com/Tratamiento.html>
16. Tena MG. Redacción OnmedaRevisión médica. Disponible en:
http://www.onmeda.es/enfermedades/cancer_estomago-tratamiento-alimentacion-con-cancer-de-estomago-1449-15.html
17. Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol* 2012 July 15; 4(7): 156-169.
18. WHO. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problem. Vo.1. Tenth revisión. Geneva: World Health Organization. 1992.
19. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cáncer. *World J Gastroenterol* 2006 January 21; 12(3): 354-362.
20. American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2013. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2013. Available online [☞](#). Last accessed May 2, 2013.
21. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, et al.: Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 265 (10): 1287-9, 1991. [PUBMED Abstract]
22. Cáncer gástrico. Libros Virtuales Intranet. Disponible en:
http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_02.pdf

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Factores de riesgo de cáncer gástrico en pacientes diagnosticados en el Departamento de Patología del “Hospital San Juan de Dios, de Estelí, durante enero de 2010 a agosto de 2012.

I. Datos generales:

1. Número de Ficha: _____
2. No. de expediente: _____
3. Tipo de paciente: a) Caso b) Control
4. Edad: _____
5. Sexo: a) Masculino b) Femenino
6. Procedencia: a) Rural b) Urbana
7. Escolaridad: a) Baja b) Alta
8. Ocupación: _____
9. Etnia: a) Mestiza b) Otra (especifique): _____

II. Factores de riesgo:

Factores de riesgo	Si	No
Genéticos:		
a) Antecedente familiar de cáncer o pólipo gástrico		
b) Tipo de sangre “A”		
Ambientales:		
c) Alimentos secos, ahumados, salados, muy condimentados, carnes, etc.		
d) Dieta pobre en frutas y verduras.		
e) Alcoholismo		
f) Tabaquismo		
g) Ocupación de riesgo		
h) Obesidad		
Premalignos:		
i) Enfermedad de Menetrier.		
j) Gastritis atrófica, metaplasia intestinal y displasia.		
k) Anemia perniciosa		
l) Pólipos gástricos		
m) Cirugías previas de estómago.		
Infeciosos:		
n) H. pylori		
o) Virus Epstein-Barr.		

III. Otros métodos diagnósticos realizados y sus resultados:

- a) Radiológico: _____
- b) Endoscópico: _____

IV. Hallazgos histopatológicos:

1. Diagnóstico: _____
2. Presencia de H. pylori: a) Si b) No

V. Manejo:

1. Procedimiento quirúrgico: _____
2. Quimioterapia:
 - a. Neoadyuvante: _____
 - b. Adyuvante: _____