

**ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y GENÉTICOS  
PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER GÁSTRICO EN UNA POBLACIÓN  
DEL CAUCA**

**YEXANIA ARBOLEDA MORENO**

**Universidad del Cauca en Convenio con la Universidad del Bosque  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Especialización en Epidemiología General II Cohorte  
Popayán  
2005**

**ASOCIACIÓN ENTRE FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS Y GENÉTICOS  
PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER GÁSTRICO EN UNA POBLACIÓN  
DEL CAUCA**

**YEXANIA ARBOLEDA MORENO**

**Director:**

**CARLOS HERNÁN SIERRA, Ph.D.**

**Universidad del Cauca en Convenio con la Universidad del Bosque  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Especialización en Epidemiología General II Cohorte  
Popayán  
2005**

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

Julián Sarmiento, MD.  
Jurado.

---

Daniel Delgado, MD.  
Jurado.

---

Carlos Hernan Sierra, Ph.D.  
Director.

Popayán, 23 de Agosto de 2005.

*A mis padres, hermanos y abuela.*

## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mis más sinceros agradecimientos al Dr. Hernán Sierra, quien me ha brindado su apoyo incondicional tanto en mi formación académica y profesional como en la personal. He trabajado con el Dr. Sierra desde el año 2001, cuando asesoró mi tesis de pregrado en jóvenes fumadores de cigarrillo y daño cromosómico. Posteriormente, al vincularme al Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA), he tenido la oportunidad de seguir con mi formación profesional e investigativa, donde bajo su tutoría en diferentes proyectos de investigación he aprendido lo que significa ser un investigador integral. Su gran calidad humana y motivación han sido un ejemplo al ser un excelente jefe, compañero y amigo.

De manera especial deseo agradecer a cada uno de los integrantes de GIGHA. A la Mg. Sulma Muñoz, Jefe del Laboratorio de Genética Humana, por apoyar y motivar mi formación en el área. A la Mg. Patricia Acosta, quien me asistió y apoyo en los procedimientos moleculares realizados. Igualmente, agradecer a las docentes Rosa Álvarez y Jannet Rodríguez, quienes colaboraron en la ejecución de la prueba de *H. pylori*. A mis compañeras Lorena Urbano y Nadia Maca, por la colección de casos y controles. A la Abog. Carolina Cárdenas por su acompañamiento y responsabilidad en el manejo de la cadena de custodia de las muestras. A la Aux. Melida Lemos por su asistencia y colaboración en el trabajo de laboratorio. A todas, mi reconocimiento por su profesionalismo y amistad, fundamental para mi proceso de formación profesional y personal.

De igual manera, agradecer a las entidades que permitieron la realización de la investigación. A Colciencias por el financiamiento del proyecto de Investigación No.1113-04-13050 y al programa de Joven investigador Colciencias No. 1481 al

cual estoy actualmente vinculada. A la Universidad del Cauca y a la Universidad del Bosque por su formación académica y profesional mediante su programa de especialización en Epidemiología General, la que me ha brindado nuevas perspectivas de investigación en salud. A los departamentos de Ciencias Quirúrgicas y Patología de la Facultad de Ciencias de la Salud por la colección y confirmación de los casos. A los directivos del Hospital Universitario San José y el Hospital Susana López de Valencia en la ciudad de Popayán y de los hospitales municipales de el Bordo, Timbio, Tambo y Piendamó.

A cada uno de los participantes voluntarios de la investigación quiero expresarles mi agradecimiento por su paciencia, colaboración y apoyo en la realización de este proyecto.

A mis padres Luis y Nilsa por brindarme la formación académica, pilar fundamental en mi realización profesional y personal, y a mis hermanos Fabián y Luis por su cariño y comprensión que motivaron la obtención de un logro más en mi vida.

## RESUMEN

El cáncer de estómago o cáncer gástrico (CG) es la segunda causa de muerte a nivel mundial. En Colombia, el CG es la principal causa de muerte por cáncer, siendo la primera causa de muerte en hombres y la tercera en mujeres. Un estudio caso control (1:1) se condujo con el objetivo de establecer la asociación entre factores sociodemográficos y/o genéticos para el desarrollo de cáncer gástrico en una población del Cauca. Después de la firma de un consentimiento informado por cada participante, se aplicó una encuesta estructurada para obtener información sociodemográfica y de estilo de vida. A cada participante, se le tomó una muestra de sangre periférica para realizar la extracción de ADN y para su posterior análisis molecular de genes de metabolismo (GSTs, mEH y CYP1A1-M). Un total de 205 participantes fueron reclutados para el estudio, correspondiendo a 96 casos y 109 controles, pareados por edad, sexo y procedencia. Los resultados obtenidos indican que existen diferentes factores asociados con el desarrollo de CG, tales como el bajo nivel educativo, condiciones higiénicas inadecuadas, la dieta y la infección por *H. pylori*. La herencia de polimorfismo en genes de metabolismo no mostró asociación con el riesgo de desarrollar CG. Conociendo los principales factores de riesgo para CG, se espera generar nuevas medidas en salud pública que permitan reducir el riesgo de esta enfermedad en la población.

## **ABSTRACT**

Cancer of the stomach or gastric cancer (GC) is the second cause of death worldwide. In Colombia, GC is the main cause of death from cancer, being the first cause of death among men and the third among women. A case-control study (1:1) was conducted with the objective of establishing the association between sociodemographic and/or genetic factors for the development of GC in a population of Cauca. After signing a consent form for each patient, a questionnaire to obtain sociodemographic and lifestyle information was applied. To each patient, a peripheral blood sample was taken to extract DNA and for molecular analysis of metabolizing genes (GSTs, mEH y CYP1A1-M). A total of 205 participants were recruited for the study, corresponding to 96 cases and 109 controls, matched by age, sex and place of origin. The obtained results indicate that exist different factors associated to the development of GC, such as low educational level, inadequate hygiene conditions, diet and the infection with *H. pylori*. The inheritance of polymorphisms in metabolizing genes did not show association with the risk of developing GC. By knowing the principal risk factors for GC, it is expected to generate new measures in public health that allow reducing the risk of this disease in the population.



## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN .....	1
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
3. JUSTIFICACIÓN .....	4
4. OBJETIVOS .....	5
4.1 Objetivo general.....	5
4.2 Objetivos específicos .....	5
5. MARCO TEÓRICO.....	6
5.1 Definición del cáncer gástrico .....	6
5.2 Clasificación.....	6
5.3 Histopatología.....	7
5.4 Etiología y factores de riesgo .....	7
5.4.1 <i>Helicobacter pylori</i> .....	8
5.4.2 Factores ambientales.....	9
5.4.3 Factores genéticos.....	9
5.5 Epidemiología del cáncer gástrico .....	10
5.6 Epidemiología molecular .....	15
5.7 Genes del metabolismo .....	16
5.7.1 Glutation S transferasa (GSTs) .....	16
5.7.2 Citocromo P-450 1A1-M (CYP1A1-M).....	17
5.7.3 Hidrolasa epóxido microsomal (meH).....	18
6. METODOLOGÍA.....	19
6.1 Tipo de estudio .....	19
6.2 Población .....	19
6.3 Definición de casos y controles .....	19
6.4 Criterios de inclusión .....	20
6.5 Criterios de exclusión .....	20
6.6 Recolección de información.....	20
6.7 Técnicas de laboratorio .....	21
6.7.1 Detección de <i>Helicobacter pylori</i> .....	21
6.7.2 Extracción de ADN.....	21

6.7.3 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) .....	22
6.7.4 Protocolo de PCR para GSTs.....	22
6.7.5 Protocolo de PCR mEH (Tyr113His) .....	23
6.7.6 Protocolo de PCR CYP1A1 (Msp I).....	24
6.8 Operacionalización de variables .....	26
6.9 Procesamiento y plan de análisis .....	26
6.10 Consideraciones éticas.....	26
7. RESULTADOS .....	27
7.1 Características de la población de estudio .....	27
7.2 Estilo de vida de la población .....	30
7.3 Principales factores asociados a cáncer gástrico.....	33
7.4 Genes de metabolismo y cáncer gástrico.....	36
8. DISCUSIÓN .....	38
8.1 Sociodemografía.....	38
8.2 Estilo de vida y hábitos alimenticios .....	39
8.3 Genes de metabolismo y cáncer gástrico.....	41
9. CONCLUSIONES.....	43
RECOMENDACIONES .....	45
BIBLIOGRAFÍA .....	46
ANEXOS .....	50
Anexo 1. Consentimiento informado.....	51
Anexo 2. Encuesta.....	52
Anexo 3. Operacionalización de las principales variables de estudio. ....	59

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>Figura 1.</b> Incidencia mundial de cáncer gástrico.....	11
<b>Figura 2.</b> Incidencia de cáncer gástrico en Colombia en hombres.....	13
<b>Figura 3.</b> Incidencia de cáncer gástrico en Colombia en mujeres.....	14
<b>Figura 4.</b> PCR multiplex para GSTT1 y GSTM.....	24
<b>Figura 5.</b> PCR -RFLP para mEH.....	25
<b>Figura 6.</b> PCR -RFLP para CYP1A1 M.....	27

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Características sociodemográficas de la población de estudio.....	30
<b>Tabla 2.</b> Lugar de procedencia de la población de estudio.....	31
<b>Tabla 3.</b> Origen/tratamiento de aguas y excretas.....	31
<b>Tabla 4.</b> Consumo de cigarrillo y bebidas alcohólicas.....	32
<b>Tabla 5.</b> Hábitos alimenticios.....	34
<b>Tabla 6.</b> Infección por <i>Helicobacter pylori</i> .....	35
<b>Tabla 7.</b> Principales factores y riesgo (OR) asociado a cáncer gástrico.....	37
<b>Tabla 8.</b> Genotipo y riesgo asociado (OR) a cáncer gástrico.....	39

## INTRODUCCIÓN

La incidencia y mortalidad de cáncer gástrico (CG) han disminuido a nivel mundial, siendo notorio entre los años 1930 y 1970. A pesar de esto, el CG es el cuarto cáncer más frecuente en el mundo (Correa *et al.*, 2004). La incidencia de CG muestra grandes diferencias geográficas, existiendo países como Japón, Colombia, Costa Rica o Rusia con una alta incidencia (>30/100.000 hombres y >16/100.000 mujeres) y otros países con una baja incidencia como Estados Unidos, Cuba, Canadá, Australia y Nueva Zelanda (<15/100.000 hombres y <7/100.000 mujeres (Kelley & Duggan, 2003). Colombia se ubica dentro de los 10 países de mayor incidencia de CG, con tasas de incidencia de 33,3 por 100.000 en hombres y 19,3 por 100.000 en mujeres (Parkin *et al.*, 1997).

Los estudios epidemiológicos indican varios factores de riesgo asociados con el desarrollo de CG, tales como la edad, el sexo, la etnia y el estado socioeconómico (Kelley & Duggan, 2003). Un factor de gran relevancia es la infección con *Helicobacter pilory* que juega un papel importante. La agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) clasificó *H. pilory* como un potencial carcinógeno en humanos en 1994 (Kato *et al.*, 2004). La dieta es otro factor de riesgo, ya que se ha evidenciado que el consumo de alimentos ahumados, salados puede incrementar el riesgo. Adicionalmente, los antecedentes familiares están asociados con el riesgo de CG; las personas que tienen un familiar de primer grado con cáncer de estómago corren más riesgo de padecer esta enfermedad (Wang *et al.*, 2002).

El proceso de metabolismo implica dos fases, una de activación (fase I) y otra de detoxificación (fase II) de sustancias, donde participan diferentes enzimas metabólicas. Varios estudios moleculares han demostrado que ciertos

polimorfismos genéticos de enzimas metabólicas pueden servir como biomarcadores de susceptibilidad a enfermedades causadas por exposición a compuestos xenobióticos. Dentro del grupo de genes metabólicos encontramos citocromo P4501A1 (CYP1A1), que actúa en la fase I y II; hidrolasa epóxido microsomal (mEH) y glutatión-S-transferasa (GSTs) que se encuentran exclusivamente en la fase II de detoxificación (Vineis, 2002).

El objetivo del estudio fue establecer la asociación entre factores sociodemográficos y/o genéticos para el desarrollo de cáncer gástrico en una población del Cauca.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer gástrico es un problema de salud pública a nivel mundial (Plummer *et al.*, 2004). En Colombia, la Liga de Lucha Nacional contra el Cáncer indica que se detectan 6.000 casos nuevos de CG al año, siendo esta patología la principal causa de muerte por cáncer, con tasas de mortalidad de 16.11 por 100.000 habitantes para el sexo masculino y 11.53 por 100.000 para el sexo femenino. Colombia se ubica en el grupo de países con las tasas más altas de mortalidad para este tipo de neoplasia. Las zonas que registran más alta incidencia son: Cauca, Nariño, Boyacá, Cundinamarca, Norte de Santander, Santander y Antioquia (Rodríguez *et al.*, 2000). En el Cauca, según la Dirección Departamental de Salud, el CG es la cuarta causa de mortalidad total y la primera causa de muerte por cáncer.

El desarrollo de CG implica diferentes factores ambientales y genéticos. La infección por *Helicobacter pylori* juega un papel importante en el desarrollo de CG, por tanto esta bacteria ha sido clasificada como un carcinógeno. Varios estudios indican que la infección por si sola no es suficiente y se hace necesario la coexistencia de otros factores ambientales y/o genéticos (Plummer *et al.*, 2004). Debido a la alta incidencia y a las altas tasas de mortalidad de CG en Colombia, es importante realizar investigaciones que permitan conocer los factores de riesgo para el desarrollo de CG y establecer por primera vez la frecuencia y tipo de interacciones entre genes del metabolismo y el riesgo de CG.

### 3. JUSTIFICACIÓN

Entre los países de Latinoamérica, Colombia reporta una de las más altas tasas de mortalidad para CG, siendo la primera causa de muerte por cáncer en hombres (Kelley & Duggan, 2003). Por lo tanto, es necesario implementar estudios científicos para identificar marcadores biológicos (Ej. etiológicos y moleculares) que faciliten el reconocimiento de las poblaciones en riesgo.

La información obtenida en el presente estudio será útil para realizar un mejor pronóstico de enfermedad e implementar programas de salud ambiental en la población del departamento del Cauca. Ya que se podrá identificar la población genéticamente susceptible al desarrollo de CG, mediante la caracterización y análisis de polimorfismos de genes del metabolismo y su interacción con los factores ambientales que se encuentran asociados al riesgo de desarrollar CG.

Es importante anotar que este tipo de estudios son escasos en Latinoamérica. Por lo tanto, este estudio generará nuevo conocimiento científico de importancia a nivel nacional e internacional. Se busca conocer la etiología y distribución de la enfermedad así como identificar la interacción gen-ambiente, para identificar individuos y poblaciones más o menos susceptibles de desarrollar este problema de salud. Adicionalmente, los resultados obtenidos de la investigación podrán estimular hacia la generación de nuevas medidas y estrategias de promo-prevención útiles en salud pública que reduzcan o eliminen los factores de riesgo asociados esta patología.



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

- Investigar la asociación entre factores sociodemográficos y/o genéticos para el desarrollo de cáncer gástrico en una población del Cauca.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Establecer las características sociodemográficos de la población de estudio, y los factores más comúnmente asociados con el riesgo de CG.
- Determinar la frecuencia y distribución de los polimorfismos en los genes CYP1A1, GSTM1, GSTT1 y mEH en la población de estudio y su asociación con el riesgo de CG, como marcadores biológicos de susceptibilidad genética.

## **5. MARCO TEÓRICO**

### **5.1 Definición del cáncer gástrico**

El CG o cáncer de estómago es la neoplasia más frecuente del tubo digestivo a nivel mundial. El término hace referencia a los adenocarcinomas del estómago que representan un 95% de los tumores malignos de este órgano. Es un tipo de cáncer que se desarrolla en las células de la mucosa que forman el estómago y se caracteriza por ser una enfermedad progresiva (Hohenberger & Gretschel, 2003).

### **5.2 Clasificación**

El estómago es un órgano en forma de J, tiene una capacidad de 1500 a 2000 cc, con una superficie en el varón de 850cc y en la mujer de 750 cc. Se divide en tres áreas: fondo, antro y cuerpo. El fondo es considerado la cúpula del estómago, es la parte más alta del mismo, blando y distensible, su parte superior limita con el diafragma y su cara lateral con el bazo. El antro se encuentra ubicado de la incisura angulares hasta el piloro. El cuerpo es el área mas grande del estomago y se encuentra en la región subcardial y la incisura angulares. La mayoría de los casos de cáncer gástrico se dan lugar en el antro. Varios tipos de cáncer pueden ocurrir en el estómago: el adenocarcinoma que es el tipo de cáncer más frecuente del tracto digestivo (90%); los sarcomas y linfomas que son los menos frecuentes (10%).

Existen varios sistemas de clasificación empleados para CG (Shang & Pena, 2005): Los tipos Borrmann, desarrollados por Borrmann en 1923 y el cual

identifica cinco tipos diferentes (Borrmann I, II, III, IV y V). Dicha clasificación se caracteriza por la forma del tumor sobre la mucosa gástrica. Otro sistema de clasificación empleado para CG es el sistema DIO, desarrollado por Lauren. Este es un sistema de clasificación histomorfológico, el cual presenta dos grupos biológicos: el cáncer gástrico difuso (D) y el cáncer gástrico intestinal (I). Diferentes estudios indican que el tipo intestinal se encuentra asociado con la infección de *Helicobacter pylori*, que se conoce conduce a una serie de lesiones en la mucosa gástrica (Shang & Pena, 2005). El tipo intestinal se encuentra con mayor frecuencia en hombres y grupos de adultos mayores. El tipo difuso es más común en jóvenes con igual distribución en hombres y mujeres (Kelley & Duggan, 2003).

### **5.3 Histopatología**

Estudios histopatológicos de la mucosa gástrica demuestran que el CG es el resultado de una serie de lesiones denominadas en cascada, demostrando cambios de la mucosa gástrica que dan lugar al desarrollo de neoplasia invasiva. Este proceso precanceroso implica diferentes etapas: iniciando con la transformación de la mucosa gástrica a una gastritis superficial, cuando el daño es más severo se produce una gastritis crónica que puede desarrollarse en gastritis crónica atrófica consecuyente con una metaplasia intestinal y progresar a una displasia (Correa *et al.*, 2004).

### **5.4 Etiología y factores de riesgo**

La carcinogénesis gástrica es un proceso multifactorial. Diversos factores infecciosos (*Helicobacter pylori*), ambientales (dieta) y genéticos (polimorfismos genéticos) han sido descritos como factores de riesgo para el desarrollo de CG.

### **5.4.1 *Helicobacter pylori***

Es una bacteria gramnegativa flagelada que se encuentra en la mucosa gástrica. La bacteria se caracteriza por una alta actividad ureasa, siendo un patógeno primario. En 1983 fue descubierta por Marshall y Warren, quienes permitieron confirmar las primeras hipótesis de la asociación entre *H. pylori* y CG (Mayne & Navarro, 2002; Xue *et al.*, 2001).

La persistencia de colonización de la bacteria induce gastritis y está asociada con el desarrollo de enfermedad ulcera péptica, gastritis atrófica y carcinoma gástrico (Nogueira *et al.*, 2001). La infección por *H. Pylori* es común a nivel mundial y se estima que más del 60% de la población se encuentra infectada (Shang & Pena, 2005). En 1994, la Agencia de Investigación para el Cáncer (IARC) la clasificó como un carcinógeno humano de clase I (Kelley & Duggan, 2003).

Varios estudios ecológicos indican que la prevalencia de *H. pylori* se encuentra asociada con CG. Otros estudios cohorte y de caso control muestran que existe asociación entre la infección de *H. pylori* y CG. Aunque algunos pocos estudios no muestran dicha asociación, esto podría ser explicado por el estado serológico de *H. pylori* y el estado de progresión del CG (Kikuchi, 2002).

*H. pylori*, genéticamente presenta genes asociados a la patogenicidad. La bacteria presenta una región de más de 40 genes asociados a la virulencia denominada isla de patogenicidad (PAI), entre ellos: *ice*, *cagA* y *vacA*. La infección de *H. Pylori*, con variantes alélicas (polimorfismos genéticos) *cagA* y *vacA* positivos, está asociada con un mayor riesgo de CG (Ladeira *et al.*, 2004; Nardone & Morgner, 2003).

### **5.4.2 Factores ambientales**

Varias evidencias epidemiológicas indican que el ambiente es un factor importante en el desarrollo de CG. Los principales factores asociados al CG son el bajo estado socioeconómico, condiciones higiénicas inadecuadas, hacinamiento y la dieta. La dieta es un factor etiológico importante que ha sido asociado con el riesgo de CG. En 1965 se presentó la hipótesis que el exceso de consumo de sal podría resultar en gastritis crónica e incrementar el riesgo de CG. Actualmente estudios ecológicos y analíticos han demostrado que la ingesta de dieta rica en carbohidratos y alimentos preservados en sal y bajo consumo de frutas y verduras aumenta dicho riesgo. Adicionalmente se ha establecido que alimentos ahumados y que contengan compuestos N-nitrosos pueden generar un incremento en el riesgo. Una dieta adecuada y rica en vitaminas A y C está asociada con la disminución del riesgo de CG. Los hábitos de fumar o tomar bebidas alcohólicas han demostrado incrementar el riesgo de CG (Kelley & Duggan, 2003; Shang & Pena, 2005).

### **5.4.3 Factores genéticos**

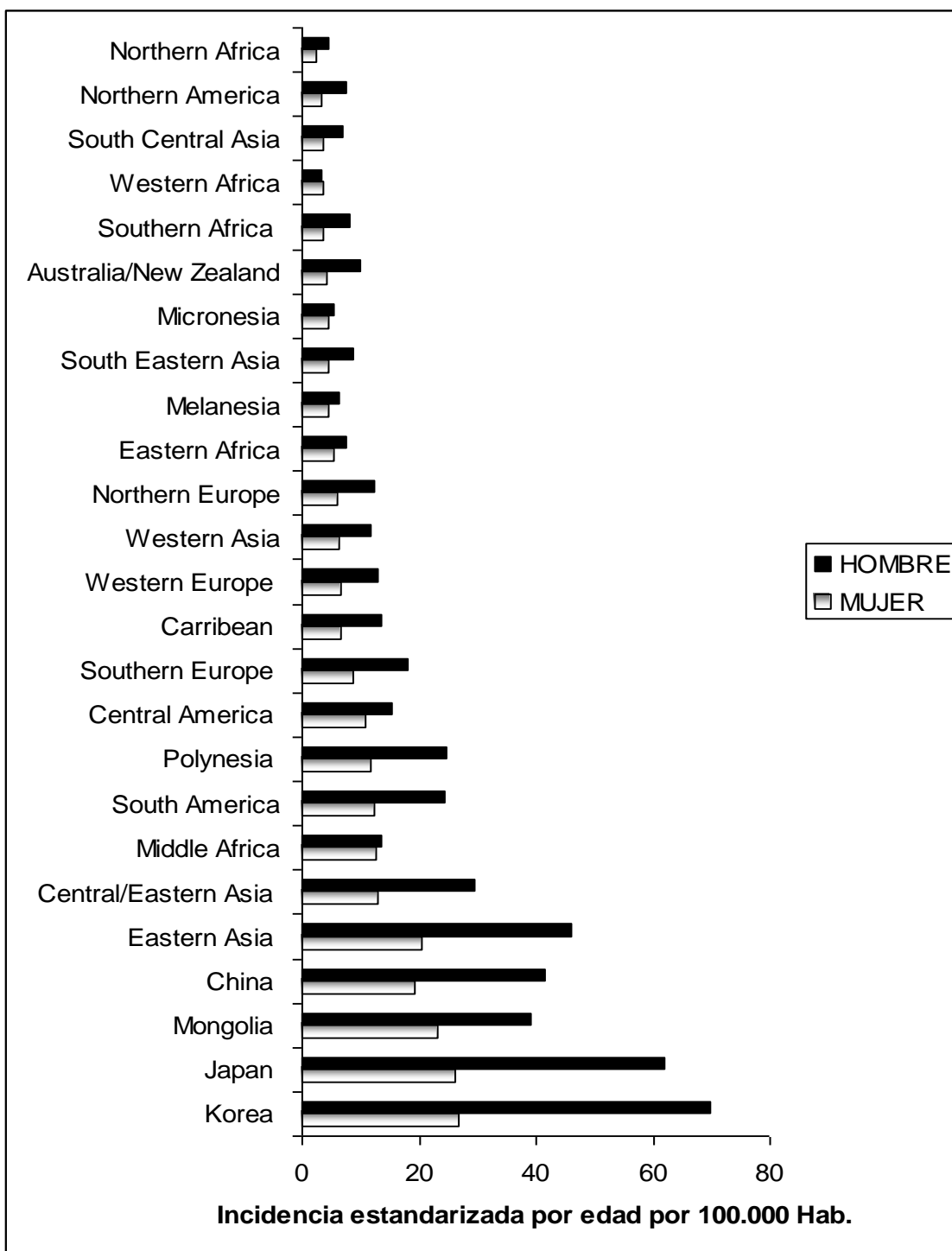
Estudios en epidemiología molecular muestran que la herencia de ciertos polimorfismos genéticos desfavorables está asociada con el proceso de carcinogénesis gástrica (Plummer *et al.*, 2004). Diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas de oncogenes, genes supresores de tumor, reguladores del ciclo celular, genes de reparación (XRCC1, APE1), metabolismo (GSTs), inflamación (Interleuquinas IL) e inestabilidad genómica están implicados en el proceso de CG (Tahara, 2004). Igualmente se ha demostrado que la historia familiar positiva de cáncer está asociada con la carcinogénesis gástrica (Stadtlander & Waterbor, 1999). Un estudio realizado por Nomura mostró que el CG puede estar presente después de dos o tres generaciones y miembros de familias de casos de CG tienen dos o tres veces más riesgo de desarrollar la enfermedad (Stadtlander & Waterbor, 1999).

## 5.5 Epidemiología del cáncer gástrico

El CG es la cuarta causa de cáncer más común y la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. Esto representa el 11% de todos los tipos de cáncer en hombres y el 7% en mujeres. Si bien la morbi-mortalidad ha disminuido en los últimos años, aún se reportan cerca de 876.000 nuevos casos de CG por año y 649.000 muertes por año, dado por el incremento y el envejecimiento de la población (Correa, 2004). En Estados Unidos durante los años 30, el CG fue una de las principales causas de muerte en hombres y la tercera en mujeres siendo favorable su disminución durante los últimos 50 años. En Europa según reportes de la Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer (IARC), en 1993 se observó que las tasas de incidencia y mortalidad de CG fueron más bajas en países de la comunidad europea que en otros países de Europa. Asia reporta altas tasas de incidencia y mortalidad de CG, siendo Japón el país de mayor incidencia en ambos sexos (Stadtlander & Waterbor, 1999).

Con lo anterior se establece que la incidencia de CG varía notablemente según la distribución geográfica, siendo mayor en el este de Asia, el este de Europa y Sur América; y menor en Norte América, Oceanía, Norte de Europa, sur-este de Asia y el sur de Asia (Figura 1) (Correa *et al.*, 2004; Parkin *et al.*, 2005c). En países en desarrollo el CG representa el 12% de todos los cáncer, mientras que en países desarrollados es del 7% (Shang & Pena, 2005).

El riesgo de CG varía según la edad, ya que aumenta el riesgo con el incremento en el número de años; según el sexo, siendo más frecuentes en hombres que en mujeres (2:1) (Figura 1) (Parkin *et al.*, 2005b).. Adicionalmente las diferencias entre grupos étnicos y culturales han demostrado ser factores de riesgo relevantes.



**Figura 1. Incidencia mundial de cáncer gástrico ajustada por edad (2002).**

**Fuente:** (Parkin *et al.*, 2005a).

En Colombia, el CG es la principal causa de muerte por cáncer. Es la novena causa de muerte en el país, la sexta causa de muerte en hombres y la séptima en mujeres en áreas rurales. Según el Instituto Nacional de Cancerología, el CG es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres. El CG ocasiona 54.700 años de vida saludables perdidos por enfermedades neoplásicas y el 1% del total anual. Se estiman 6.000 casos nuevos de esta patología, de los cuales el 60% son hombres (Feliz *et al.*, 2003). Según la región geográfica se presentan diferencias en las tasas de mortalidad. Existe mayor riesgo en las zonas de alta cordillera tanto en hombres como en mujeres, como en los departamentos del centro y oriente del país (Santander, Norte de Santander, Cundinamarca, Boyacá, Nariño); y el riesgo disminuye con el descenso de la altitud como en los departamentos de la Costa Atlántica y la Costa Pacífica (Figura 2 y 3) (Murillo *et al.*, 2004).

En el departamento del Cauca según la Dirección Departamental de Salud, el CG es la cuarta causa de mortalidad total y la primera causa de muerte por cáncer. Los reportes indican que la mortalidad por CG en el Cauca ha incrementado sustancialmente, con tasas de mortalidad de 194 por 100.000 hab. en 1992 a 232 por 100.000 hab. en el 2003 (Dirección Departamental de Salud del Cauca, 2003).



**Figura 2. Incidencia de cáncer gástrico en Colombia en hombres.  
Fuente: (Murillo et al., 2004).**

**Figura 3. Incidencia de cáncer gástrico en Colombia en mujeres.  
Fuente: (Murillo et al., 2004).**

## 5.6 Epidemiología molecular

La epidemiología molecular establece el uso de técnicas de biología molecular en estudios epidemiológicos. La epidemiología molecular es una nueva línea de investigación que permite conocer las interacciones entre los agentes presentes en el medio ambiente y el hombre, mediante el análisis de biomarcadores de exposición y daño presentes en células, tejidos y fluidos corporales (Gonzalez *et al.*, 2002). Ello se puede establecer por ejemplo mediante el estudio de las interacciones entre los genes (genes del metabolismo) y el ambiente (Au & Salama, 2005; Bonassi & Au, 2002).

Los biomarcadores empleados en epidemiología molecular para investigación en cáncer se categorizan en diferentes clases: marcadores de exposición (presencia de cáncer por virus), marcadores de dosis (cantidad de cáncer por virus), marcadores de dosis interna (aductos de ADN), marcadores de dosis biológica efectiva (mutaciones somáticas), marcadores de daño estructural (aberraciones cromosómicas), marcadores de susceptibilidad (polimorfismo en genes del metabolismo) y marcadores de pronóstico (polimorfismo en metabolismo de drogas) (Chen & Hunter, 2005).

La epidemiología molecular permite evaluar el riesgo humano a diferencia de otros modelos experimentales en animales que requieren la extrapolación a humanos e identificar factores que incrementan o reducen el riesgo de desarrollar enfermedades como el cáncer. Lo anterior tiene como objetivo principal estimular la implementación de estrategias de promo-prevención y políticas en salud pública que favorezcan a la población. A su vez, desarrollar programas en salud que generen diagnósticos tempranos de la enfermedad, lo cual permite la posibilidad de modificar la historia natural de la enfermedad de tal manera que se reduzcan los altos índices de mortalidad por cáncer (Au *et al.*, 1999).

## 5.7 Genes del metabolismo

El proceso de metabolismo se desarrolla en dos fases una fase de activación (fase I) y otra fase de detoxificación de xenobióticos. En cada una de estas fases varios genes juegan un rol importante al codificar para una serie de enzimas de metabolismo como glutathion S transferasas (GSTs), hidrolasa epóxido microsomal (mEH) y citocromo P-450 (CYPs). Estudios en biología molecular han demostrado que ciertos polimorfismos genéticos de enzimas metabólicas pueden servir como biomarcadores de susceptibilidad a enfermedades como el cáncer causadas por exposición a compuestos xenobióticos (Sierra-Torres *et al.*, 2003).

### 5.7.1 Glutathion S transferasa (GSTs)

Es una enzima que está involucrada en la detoxificación (fase II de metabolismo) de compuestos carcinogénicos. La enzima cataliza la conjugación de glutathion (GSH) a xenobióticos electrofílicos para que sean inactivados en compuestos hidrosolubles y sean fácilmente excretados por el cuerpo. La GST detoxifica especies químicas reactivas tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) como el benzo[a]pireno, compuesto altamente carcinógeno (Salama *et al.*, 2001; Setiawan *et al.*, 2000).

Esta familia de genes que se encuentran en los tejidos humanos consiste de cuatro clases multigénicas: alfa, mu, pi y teta (GSTA, GSTM, GSTP y GSTT). El gen GSTM1 es clasificado dentro de la clase mu y el gen GSTT1 de la clase teta. Estos genes se caracterizan por su presencia o ausencia denominados genotipo presente y nulo respectivamente (Cai *et al.*, 2001).

El gen GSTM1 codifica para la enzima de clase mu glutathion –S-transferasa M1-1 y que ha sido localizado en el cromosoma 1. Su genotipo se encuentra ausente en un 35-60% de los individuos (Setiawan *et al.*, 2000). GSTM1 al catalizar el metabolismo de un gran número de compuestos potencialmente genotóxicos, muchos estudios indican que su polimorfismo genético sobre el metabolismo de xenobióticos y toxicidad

ha sido asociado con la formación de aductos de ADN, daño citogenético y riesgo de cáncer (Wormhoudt *et al.*, 1999).

El gen que codifica la enzima glutatión-S-transferasa T1-1 ha sido localizado en el cromosoma 22. Su genotipo está ausente en un 10-60% de la población humana (Setiawan *et al.*, 2000). GSTT1 juega un rol importante en la variabilidad del metabolismo de compuestos halogenados de bajo peso molecular y compuestos reactivos (Wormhoudt *et al.*, 1999).

Diferentes estudios reportan que sujetos con genotipo GSTT1 y GSTM1 nulo tienen una capacidad disminuida de detoxificar algunos compuestos como N-nitrosos, los cuales están involucrados en la carcinogénesis gástrica (Colombo *et al.*, 2004). Con lo anteriormente expuesto, varios estudios indican que el genotipo nulo de estos genes está asociado con alto riesgo de desarrollar cáncer (Correa *et al.*, 2004; Saadat & Saadat, 2001; Setiawan *et al.*, 2000; Torres *et al.*, 2004).

### **5.7.2 Citocromo P-450 1A1-M (CYP1A1-M)**

La isoenzima P450 constituye una superfamilia de enzimas importantes en la oxidación y reducción de metabolismo de numerosos compuestos. En un número de casos la isoenzima P450 está involucrada en el metabolismo de pro-carcinógenos ambientales y compuestos citotóxicos (Yamazaki & Kamataki, 2002). Presenta varios polimorfismos los cuales resultan en una variabilidad interindividual en el metabolismo y toxicidad de xenobióticos. Estos polimorfismos genéticos se han clasificado como: CYP1A1, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2E1. El gen que codifica la enzima CYP 4501A1-M (CYP1A1-M) está localizado en el cromosoma humano 15 y contiene siete exones de los cuales el primero es no codificante (Wormhoudt *et al.*, 1999).

La función de la enzima es catalizar el metabolismo de hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el benzo(a)pireno, dimetilbenzatraceno y otros compuestos asociados a nitrosaminas, presentes en el humo del cigarrillo y en la dieta, los cuales

pueden ser potencialmente carcinógenos al interactuar con la mucosa gástrica (Wang *et al.*, 2002)

### **5.7.3 Hidrolasa epóxido microsomal (mEH)**

Es una enzima que está involucrada en la detoxificación y preparación de las reacciones de conjugación en la fase II. Aunque mEH es considerada como enzima de detoxificación puede contribuir a la bioactivación de benzo[a]pireno a un potente carcinogénico como benzo[a]pireno-diolepóxido (Hassett *et al.*, 1994). El gen que codifica la enzima mEH se encuentra localizado en el cromosoma 6. Existen dos polimorfismos que afectan la proteína mEH, en la posición de los aminoácidos, His139Arg – Tyr113His (Hosagrahara *et al.*, 2004).

Se ha demostrado que las mutaciones en los aminoácidos en posición 113 y 139 en la enzima mEH mutada aunque no afecta la transcripción del gen, altera la cantidad de proteína inmunoreactiva y actividad catalítica, presentando un efecto sobre la estabilidad de la proteína (Wormhoudt *et al.*, 1999).

Recientes investigaciones en epidemiología molecular indican que las variantes polimórficas de mEH se encuentran asociadas con diferentes tipos de cáncer como: pulmón, colon, ovario y carcinoma hepatocelular (Salama *et al.*, 1999b; Tranah *et al.*, 2005)

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Tipo de estudio

El presente estudio es de tipo analítico, observacional, de casos y controles, realizado en una población del departamento del Cauca.

### 6.2 Población

La población objeto de estudio fue seleccionada en el Hospital Susana López de Valencia, Hospital Universitario San José y los hospitales de nivel I de los municipios del Bordo, Tambo, Timbio, Piendamó y Popayán en el periodo comprendido entre Agosto de 2004 a Junio de 2005.

### 6.3 Definición de casos y controles

Los **casos** (n = 96) fueron definidos como pacientes con diagnóstico de CG confirmado por histopatología, sin diferencia de sexo, edad o etnia. Los **controles** (n = 109) fueron definidos como personas sanas sin antecedentes previos de enfermedad del tracto gastrointestinal ni sintomatología actual de las mismas, las cuales fueron seleccionadas mediante una encuesta sub-clínica y pareados con los casos según edad ( $\pm 5$  años), sexo y procedencia (urbana o rural). Los casos fueron colectados en el Hospital Susana López de Valencia y el Hospital Universitario San José en Popayán. La colección de los controles se realizó en los hospitales de nivel I de los

municipios del Bordo, Tambo, Timbio. Piendamó y Popayán. Un total de 205 personas fueron reclutadas para el estudio, correspondiendo a 96 casos y 109 controles.

#### **6.4 Criterios de inclusión**

- Hombres y mujeres sin distinción de edad, sexo o etnia.
- Personas que deseen participar voluntariamente en el estudio.
- Cumpla con los criterios para ser caso o control.

#### **6.5 Criterios de exclusión**

- Personas con tratamientos previos contra *H. pylori*.
- Personas que estén en tratamiento con quimioterapia o radioterapia.
- Infección con HIV.
- Cirugía gástrica previa.
- Personas que su estado de salud no se lo permita.

#### **6.6 Recolección de información**

Para motivar la participación de las personas en la investigación, se realizó una corta presentación sobre el proyecto, los objetivos y resultados esperados de investigación. Posteriormente, un consentimiento informado fue leído por el investigador y firmado por la persona que deseara participar voluntariamente (Anexo 1). Los datos de todas las personas se colectaron mediante un cuestionario estructurado con preguntas sobre sociodemografía, dieta, estado de salud y ocupación, consumo de alcohol y cigarrillo, entre otras (Anexo 2). Un total de 96 casos fueron reclutados en el estudio, los cuales el 100% presentaron sintomatología asociada a CG y un total de 109 controles los cuales eran personas sanas, quienes no habían recibido ningún tratamiento para *H. pylori*, ni presentaban sintomatología del tracto gastrointestinal.



## **6.7 Técnicas de laboratorio**

Para realizar las pruebas de laboratorio se emplearon diferentes técnicas y procedimientos. La extracción de ADN se realizó mediante el protocolo de CHELEX, el cual se logró estandarizar en el Laboratorio de Genética Humana Aplicada. Adicionalmente, se estandarizó las técnicas de genotipificación molecular para los genes de metabolismo. Los procedimientos en detalle se describen a continuación.

### **6.7.1 Detección de *Helicobacter pylori***

El diagnóstico de infección de *Helicobacter pylori* se realizó mediante la prueba ImmunoComb II *Helicobacter Pylori* IgG (ORGENICS). Esta prueba consiste en un ensayo inmunoenzimático (EIA) indirecto de fase sólida. La prueba ImmunoComb II permite la determinación cuantitativa de anticuerpos IgG contra *Helicobacter pylori* en suero o plasma humano. La prueba tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 84% (De Giacomo *et al.*, 1991).

### **6.7.2 Extracción de ADN**

Por venopunción se tomaron 5 ml de sangre periférica en tubos VACUTAINER con EDTA para realizar cada una de las pruebas de laboratorio. La extracción de ADN se realizó con 500  $\mu$ l de sangre periférica mediante la técnica de CHELEX 100 al 5% (SIGMA, No. C7901) (Walsh *et al.*, 1991). Se realizaron en promedio 3 lavados con agua destilada estéril, posteriormente se centrifugó la muestra a 6.000 r.p.m (revoluciones por minuto), el sobrenadante es descartado con cuidado de no remover el botón celular y se adicionó el quelante a la muestra de ADN y se incubó a 56°C por 30 minutos, seguidamente se pasó a 100°C por 8 minutos. El ADN es criopreservado finalmente a -4°C para futuros análisis.

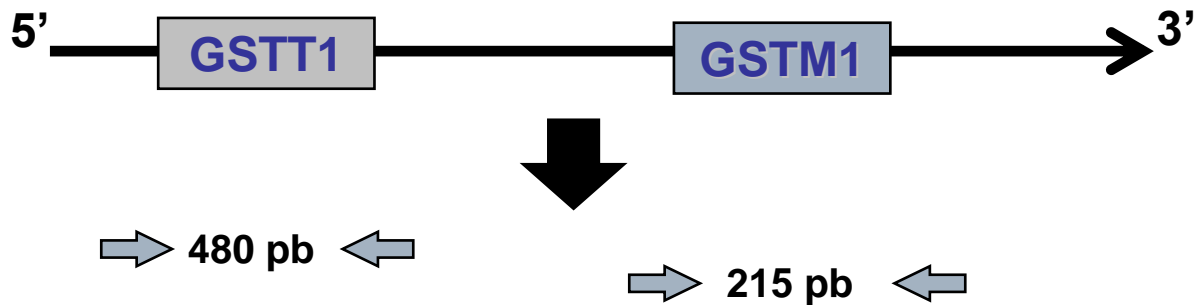
### 6.7.3 Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

El ADN obtenido de cada una de las muestras de sangre fue amplificado mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR es una técnica de biología molecular para la síntesis *in vitro* de secuencias específicas de ADN permitiendo la obtención de múltiples copias de ADN (Mullis *et al.*, 1986). Para ello se preparó una mezcla de 25  $\mu$ l en la cámara de pre-PCR y se programaron las condiciones del amplificado (desnaturalización, unión y extensión) según el gen de metabolismo de interés: GSTs, mEH y CYP1A1-M. Cada uno de los protocolos requeridos para PCR y de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLPs) se realizaron en un termociclador PCR-Express (Hybaid) y fueron previamente estandarizados en el Laboratorio de Genética Humana de la Facultad de Ciencias de la Salud.

### 6.7.4 Protocolo de PCR para GSTs

Las variantes genéticas de GSTM1 y GSTT1 se determinaron simultáneamente mediante un multiplex según la metodología propuesta (Abdel-Rahman *et al.*, 1996). Se procesó 50 ng del ADN extraído y se amplificó una reacción de 25  $\mu$ l que contiene cebadores específicos para GSTM1: 5'GAA CTC CCT GAA AAG CTA AAG 3' y 5'GTT GGG CTC AAA TAT ACG GTG G 3'; y para GSTT1: 5'TTC CTT ACT GGT CCT ACA ATC TC 3' y 5'TCA CCGAT CAT GGC CAG CA 3'. El control interno empleado fue CYP1A1 con los cebadores: 5'GAA CTG CCA CTT CAG CTG TCT 3' y 5'CAG CAT TTG GAA GTG CTC 3'. El ADN y los cebadores se amplificaron en presencia de 200  $\mu$ mol dNTPs, 2,5  $\mu$ l de 10X PCR buffer (PROMEGA), 2  $\mu$ l de MgCl<sub>2</sub> (Promega) y 2 U de Taq polimerasa (No. M1865, Promega). Las condiciones de PCR consistieron en una temperatura de 94°C por 5 minutos, seguida por 35 ciclos de 94°C por 50 segundos, 58°C por un minuto y 72°C por 50 segundos y un paso final de extensión de 72°C por 10 minutos. El amplificado fue verificado en gel de agarosa al 2% marcado con bromuro de etidio, corriendo a 80 voltios por 45 minutos. Para el análisis molecular de GSTM1 se determinó la presencia o ausencia de una banda de 215 pb,

para GSTT1 una banda de 480 pb y finalmente una banda de 312 pb para el control interno de amplificación CYP1A1 (figura 4).



Genotipo

Presente o ausencia : banda de 480 pb para GSTT1

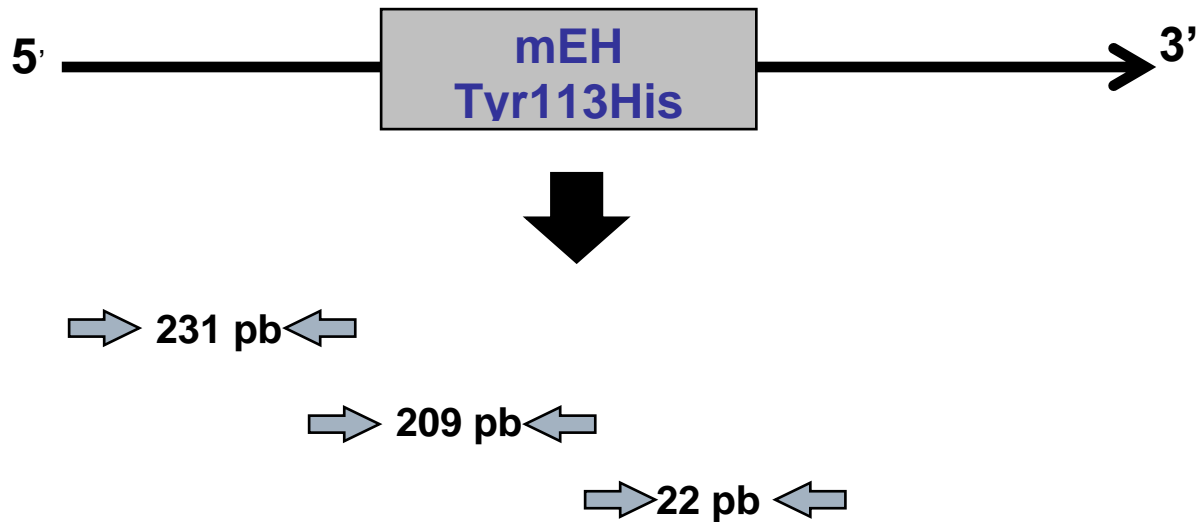
Presente o ausencia : banda de 215 pb para GSTM1

**Figura 4. PCR multiplex para GSTT1 y GSTM1**

#### **6.7.5 Protocolo de PCR mEH (Tyr113His)**

Las variantes genéticas de mEH (silvestre, heterocigoto y homocigoto) se estandarizaron en el laboratorio según el protocolo de referencia (Salama *et al.*, 1999b). La amplificación se realizó con 50 ng de ADN en una reacción de 25  $\mu$ l que contenía: cebadores específicos 5'CTT GAG CTC TGT CCT TTC CAT CCC 3' y 5'AAT CTT AGT CTT GAA GTG AGG GT 3'. El ADN y los cebadores se amplificaron en presencia de 200  $\mu$ mol dNTPs, 2,5  $\mu$ l de 10X PCR buffer (PROMEGA), 2  $\mu$ l de MgCl<sub>2</sub> (Promega) y 2 U de Taq polimerasa (No. M1865, Promega). Las condiciones de PCR consistieron en una temperatura de 94°C por 5 minutos, seguida por 35 ciclos de 94°C por 2 minutos, 55°C por un minuto y 72°C por un minuto y un paso final de extensión de 72°C por 10 minutos. El amplificado fue verificado en gel de agarosa al 2% marcado con bromuro de etidio, corriendo a 80 voltios por 45 minutos. Para el análisis molecular de mEH se observó la presencia o ausencia de una banda de 231 bp. Verificado el amplificado, se tomaron 20  $\mu$ l para el procedimiento de RFLP.

Mediante el protocolo de RFLP se puede determinar las variantes polimórficas del gen mEH. Para ello el ADN amplificado fue digerido con 0,5  $\mu$ l de la enzima Tth1111 (R0185L, New England Biolabs) a 65°C por 16 horas. Los productos de la digestión se verificaron en gel de agarosa al 2,5% a 80 voltios por 70 minutos. Las bandas obtenidas se clasificaron en 231 pb para el tipo silvestre (YY), 209 y 22 pb para el tipo homocigoto (HH); y 231, 209 y 22 pb para el tipo heterocigoto (HY) (figura 5).



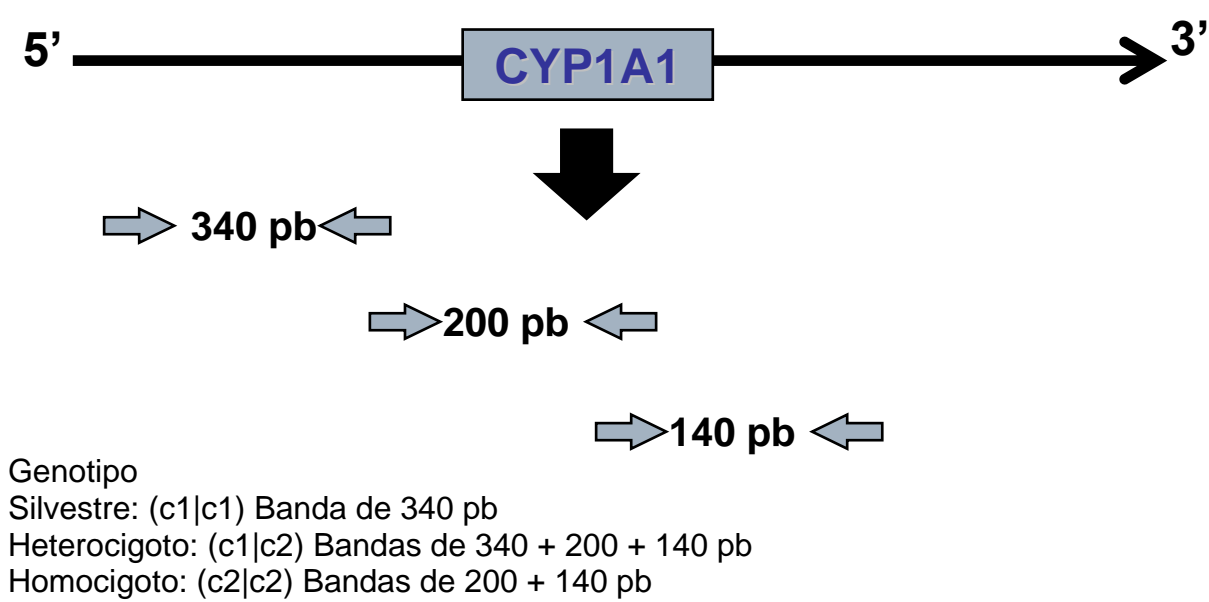
Genotipo  
 Silvestre: (YY) Banda de 231 pb  
 Heterocigoto: (HY) Bandas de 231 + 209 + 22 pb  
 Homocigoto: (HH) Bandas de 209 + 22 pb

**Figura 5. PCR – RFLP para mEH Tyr113 His.**

#### 6.7.6 Protocolo de PCR CYP1A1 (Msp I)

Las variantes genéticas de CYP1A1-M (silvestre, heterocigoto y homocigoto) se estandarizaron en el laboratorio según el protocolo de referencia (Huang *et al.*, 1999). Se realizó la amplificación con 50 ng de ADN en una reacción de 25  $\mu$ l que contenía: cebadores específicos CAGTGAAGA GGTGTAGCCGCT 3' y 5'TAG GAG TCT TGT CTC ATG CCT 3'. El ADN y los cebadores se amplificaron en presencia de 200  $\mu$ mol dNTPs, 2,5  $\mu$ l de 10X PCR buffer (PROMEGA), 2  $\mu$ l de MgCl<sub>2</sub> (Promega) y 2 U de

Taq polimerasa (No. M1865, Promega). Las condiciones de PCR consistieron en una temperatura de 95°C por 10 minutos, seguida por 35 ciclos de 95°C por 40 segundos, 63°C por 45 segundos y 72°C por un minuto y un paso final de extensión de 72°C por 10 minutos. El amplificado fue verificado en gel de agarosa al 2% marcado con bromuro de etidio, corriendo a 80 voltios por 55 minutos. Para el análisis molecular de CYP1A1 (Msp I) se observó la presencia o ausencia de una banda de 340 bp. Verificado el amplificado se tomaron 20 µl para el procedimiento de RFLP. Para ello el ADN amplificado fue digerido con 0,5 µ de la enzima MspI (R106S, New England Biolabs) a 37°C por 16 horas. Los productos de la digestión se verificaron gel de agarosa al 2,5 % a 80 voltios por 70 minutos. Las bandas obtenidas se clasificaron en 340 pb para el tipo silvestre (c1/c1), 200 y 140 pb para el tipo homocigoto (c2/c2); y 340, 200 y 140 pb para el tipo heterocigoto (c1/c2) (figura 6).



**Figura 6. PCR – RFLP para CYP1A1-M**

## 6.8 Operacionalización de variables

Se identificaron las variables más relevantes de estudio teniendo en cuenta la encuesta estructurada. Las variables fueron clasificadas en tres grupos: sociodemográficas, ambientales y genéticas (Anexo 3).

## 6.9 Procesamiento y plan de análisis

Los datos se ingresaron a una base de datos en SPSS para almacenar la información. Las variables continuas se expresaron con la media  $\pm$  desviación estándar y se evaluaron usando la prueba t de Student para comparar diferencia de medias entre casos y controles. Las variables discretas se expresaron en frecuencias y proporciones y se evaluaron usando la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ). Para determinar la asociación entre cada variable y el riesgo de CG, se calculó el Odds Ratio (OR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%), usando un modelo de regresión logístico múltiple. Adicionalmente, los OR fueron ajustados por las variables de pareamiento edad (datos continuos), sexo (masculino vs. femenino) y procedencia (urbano vs. rural). Las pruebas de  $\chi^2$  generadas por el modelo evaluaron la hipótesis nula de no asociación entre el estado de cada sujeto y cada variable. Un nivel de probabilidad menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ) fue utilizado como criterio de significancia estadística. Los valores de probabilidad reportados corresponden a pruebas de dos colas.

## 6.10 Consideraciones éticas

El estudio al realizarse en humanos, requirió el previo consentimiento de cada persona incluida en el estudio, para ello se realizó un consentimiento informado que cumple con todos los requerimientos éticos (Anexo 1). Adicionalmente, el estudio al ser parte del proyecto “Epidemiología Molecular del Cáncer Gástrico en el Sur - Occidente Colombiano”, financiado por Colciencias, fue previamente evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad del Cauca, adoptando los principios bioéticos establecidos en la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 1965).

## 7. RESULTADOS

### 7.1 Características de la población de estudio

Como se indica en la Tabla 1, un total de 205 personas fueron reclutadas en el estudio, 96 casos y 109 controles. La edad promedio de los casos fue de  $65,25 \pm 12,17$  años, siendo la mayoría de estos hombres (58%). El área rural fue el mayor lugar de procedencia de la población (52%). Respecto a la zona de mayor afluencia de los casos, esta correspondió a la zona centro, seguido por la zonas del sur-occidente y el norte del departamento del Cauca (Tabla 2).

No se observaron diferencias significativas en las variables de pareamiento (edad, sexo y procedencia) entre los casos y controles ( $P > 0,05$ ). El 97% de los casos se encuentran en bajo nivel educativo ( $\leq$  primaria) en comparación a un 86% de los controles. El 3% de los casos reportaron haber cursado secundaria mientras que los controles el 14%. Ninguno de los casos reportó un nivel de educación superior. Existe diferencia estadísticamente significativa en cuanto al tipo de ocupación ( $P = 0,011$ ), siendo la agricultura la mayor ocupación con un 53%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en cuanto al nivel de ingresos.

**Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.**

<b>Características</b>	<b>Casos n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>	<b>Probabilidad</b>
<b>Total</b>	96	109	
<b>Edad</b>			
Media ± DE	65,25 ± 12,17	66,65 ± 12,23	0,413 <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>			
Masculino	56 (58)	58 (53)	0,484 <sup>b</sup>
Femenino	40 (42)	51 (47)	
<b>Procedencia</b>			
Rural	50 (52)	50 (46)	0,403 <sup>b</sup>
Urbano	46 (48)	59 (54)	
<b>Estado civil</b>			
Casado	54 (56)	53 (48)	0,475 <sup>b</sup>
Soltero	13 (14)	12 (11)	
Unión	9 (9)	14 (13)	
Separado	6 (6)	5 (5)	
Viudo	14 (15)	25 (23)	
<b>Educación</b>			
Ninguno	36 (38)	29 (27)	0,019 <sup>b</sup>
Primaria	57 (59)	64 (59)	
Secundaria	3 (3)	11 (10)	
Superior	–	5 (4)	
<b>Ocupación</b>			
Agricultor	51 (53)	39 (36)	0,011 <sup>b</sup>
Ama de casa	25 (26)	32 (29)	
Empleado	3 (3)	16 (15)	
Independiente	17 (18)	22 (20)	
<b>Ingresos</b>			
< 1 SMLV	84 (88)	90 (83)	0,338 <sup>b</sup>
≥ 1 SMLV	12 (12)	19 (17)	

<sup>a</sup> Prueba de *t* para la comparación de medias.

<sup>b</sup> Prueba de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones.



**Tabla 2. Zona de procedencia de la población de estudio.**

Zona	n (%)
Centro	69 (72)
Sur-occidente	11 (12)
Norte	7 (7)
Sur-orientado	6 (6)
Oriente	2 (2)
Occidente	1 (1)

En la Tabla 3 se observan diferencias significativas en cuanto a las condiciones de vivienda, el 92% de los controles utilizan agua de acueducto comparado con el 78% de los casos obtienen el agua de río o pozos. Adicionalmente, es mayor la proporción de controles que tratan el agua 71%, comparado con 56% de los casos. El manejo de excretas no mostró diferencia significativa, dado que gran proporción de la población emplea el sanitario.

**Tabla 3. Origen/tratamiento de aguas y excretas.**

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	Probabilidad <sup>a</sup>
<b>Total</b>	96	109	
<b>Origen</b>			
Acueducto	74 (78)	100 (92)	
Río	15 (16)	5 (5)	
Pozo	3 (3)	4 (3)	
Otros	3 (3)	–	0,011
<b>Tratamiento</b>			
No	42 (44)	32 (29)	
Si	53 (56)	77 (71)	0,028
<b>Excretas</b>			
Sanitario	76 (80)	98 (90)	
Pozo/letrina	9 (10)	7 (6)	
Campo	10 (10)	4 (4)	0,097

<sup>a</sup> Prueba de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones.

## 7.2 Estilo de vida de la población

Con la finalidad de obtener datos de factores ambientales asociados a CG, se analizaron variables como el estilo de vida de la población en cuanto al consumo de cigarrillo y bebidas alcohólicas, las cuales no mostraron diferencia significativa. El comportamiento de casos y controles es casi equivalente (Tabla 4).

**Tabla 4. Consumo de cigarrillo y bebidas alcohólicas.**

<b>Variable</b>	<b>Casos n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>	<b>Probabilidad<sup>a</sup></b>
<b>Total</b>	96	109	
<b>Cigarrillo</b>			
No	56 (58)	54 (49)	
Si	40 (42)	55 (51)	0,262
Actual	5 (5)	11 (10)	
Ocasional	–	1 (1)	
Exfumador	35 (37)	43 (40)	0,348
<b>Alcohol</b>			
No	48 (50)	48 (44)	
Si	48 (50)	61 (56)	0,404
Ocasional	23 (24)	35 (32)	
Exbebedor	25 (26)	26 (24)	0,431

<sup>a</sup> Prueba de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones.

Otras de las variables relevantes en el análisis fueron los hábitos alimenticios de la población (Tabla 5). El consumo de alimentos ahumados mostró una diferencia bastante significativa entre casos y controles ( $P = 0,001$ ), siendo mayor la proporción entre los casos que consumen diario o al menos una vez por semana en un 55% en comparación a 26% de los controles. Un comportamiento similar se observó en el consumo de alimentos preservados con sal, encontrando una diferencia estadísticamente significativa ( $P = 0,001$ ). Es notorio que este hábito entre los casos se concentra en una frecuencia de consumo diario o al menos una vez por semana en un 69%, mientras que los controles tan solo en 34%. Otro de los alimentos que se encontró que consumen los casos en gran proporción comparados con los controles fueron las habas. El 45% de los casos consumen habas en comparación al 25% de los controles, siendo estadísticamente significativo ( $P = 0,003$ ). El consumo de habas se

presenta en gran proporción de casos con una frecuencia diaria y al menos una vez por semana en 35% y sólo en 8% de los controles.

Como parte de los hábitos dietarios se analizó la ingesta de frutas y verduras (Tabla 5). En cuanto al consumo de frutas, el análisis mostró que aunque no hay diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles ( $P = 0.136$ ), se puede observar que existe diferencia en cuanto a la frecuencia de consumo. El 46% de los controles tienen un consumo diario de frutas en comparación a 15% de los casos. Hecho similar se presentó en el consumo de verduras, donde no se observó diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles ( $P = 0.136$ ). La diferencia se encontró según la frecuencia de consumo de verduras, siendo mayor la proporción en los controles 55% con una frecuencia de consumo diaria y menor en los casos con 24%.

**Tabla 5. Hábitos alimenticios.**

<b>Variable</b>	<b>Casos n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>	<b>Probabilidad<sup>a</sup></b>
<b>Total</b>	96	109	
<b>Ahumados</b>			
No	28 (29)	66 (61)	
Si	68 (71)	43 (39)	0,001
Diario	16 (16)	4 (4)	
1 vez/semana	37 (39)	24 (22)	
1-2 vez/mes	13 (14)	6 (5)	
1-6 vez/año	2 (2)	9 (8)	0,001
<b>Preservados con sal</b>			
No	21 (22)	57 (52)	
Si	75 (78)	52 (48)	0,001
Diario	25 (26)	6 (6)	
1 vez/semana	42 (43)	31 (28)	
1-2 vez/mes	8 (9)	6 (6)	
1-6 vez/año	-	9 (8)	0,001
<b>Habas</b>			
No	53 (55)	82 (75)	
Si	43 (45)	27 (25)	0,003
Diario	15 (16)	4 (4)	
1 vez/semana	18 (19)	4 (4)	
1-2 vez/mes	7 (7)	8 (7)	
1-6 vez/año	3 (3)	11 (10)	0,001
<b>Frutas</b>			
No	11 (11)	6 (5)	
Si	85 (89)	103 (95)	0.136
Diario	14 (15)	50 (46)	
1 vez/semana	43 (45)	37 (34)	
1-2 vez/mes	21 (22)	13 (12)	
1-6 vez/año	7 (7)	3 (3)	0.001
<b>Verduras</b>			
No	11 (11)	6 (5)	
Si	85 (89)	103 (95)	0.136
Diario	23 (24)	60 (55)	
1 vez/semana	41 (43)	32 (30)	
1-2 vez/mes	19 (20)	9 (8)	
1-6 vez/año	2 (2)	2 (2)	0,001

<sup>a</sup> Prueba de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones.

**Tabla 6. Infección por Helicobacter pylori.**

Variable	Casos n (%)	Controles n (%)	Probabilidad <sup>a</sup>
<b>Total</b>	87	103	
<b>H. pylori</b>			
Negativo	6 (7)	19 (18)	
Positivo	81 (93)	84 (82)	0,030
Bajo	16 (18)	26 (25)	
Medio	28 (32)	24 (24)	
Alto	37 (43)	34 (33)	0,040

<sup>a</sup> Prueba de  $\chi^2$  para la comparación de proporciones.

Como se observa en Tabla 6 la infección por *H. pylori* fue considerada como el principal agente infeccioso asociado con el desarrollo de CG. Los datos obtenidos en el estudio indican un alto porcentaje de infección en la población tanto en los casos como en los controles (93% y 82% respectivamente). Aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $P > 0.05$ ) se observó que existe mayor proporción de infección en los casos en comparación con los controles. La infección fue clasificada cuantitativamente en tres categorías (baja, media y alta). El tipo de infección más frecuente fue de tipo alta 43% en los casos y 33% en los controles. El tipo de infección media se presentó en 32% de los casos y en 24% de los controles. Un dato importante fue la infección de tipo baja que se presentó en menor proporción en los casos 18%, mientras que en los controles fue mayor con un 25%.

### 7.3 Principales factores asociados a cáncer gástrico.

En la Tabla 7 se indica que el análisis de los datos reportó varios factores que se encuentran asociados con CG. Cada factor fue asociado mediante el análisis de riesgo odds ratio (OR) y un intervalo de confianza del 95%.

El nivel educativo indicó ser un factor de riesgo relevante. Los datos indican que hay riesgo de CG en personas con un nivel educativo básico de primaria de 4,7 veces más en casos que en controles y al ser ajustado por las variables de pareamiento se incrementó a 5, 8 veces más, siendo estadísticamente significativo. Es evidente que el

riesgo ajustado se incrementó a 12,6 veces más en casos en comparación a los controles al no presentar ningún tipo de educación.

Según el tipo de ocupación, se encontró que el riesgo de desarrollar CG esta asociado con personas que se dedican a la agricultura, siendo el riesgo de 2 veces más en casos que en controles. Según las condiciones de la vivienda el origen del agua es otro factor relevante dado que se encontró un riesgo de 3,1 en casos que empleaban otro tipo de origen de agua como río, pozo u otro tipo, siendo estadísticamente significativo.

En cuanto al tratamiento de agua existe 1,9 veces más riesgo en los casos que no tratan el agua. Otro de los factores que se analizaron en cuanto a las condiciones de vivienda fue el manejo de excretas, con un riesgo de 2,2 veces mas en los casos que emplean de manera cotidiana el pozo, la letrina o el campo aunque este no fue significativo.

**Tabla 7. Principales factores y riesgo (OR) asociado a cáncer gástrico.**

<b>Variables</b>	<b>Casos n (%)</b>	<b>Controles n (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>OR ajustado<sup>a</sup> (IC 95%)</b>
Total	96 (100)	109 (100)		
Educación				
Ninguno	36 (38)	29 (27)	6,7 (1,76-24,94)	12,6 (2,41-66,45)
Primaria	57 (59)	64 (59)	4,7 (1,32-17,14)	5,8 (1,46-23,38)
Secundaria-Superior	3 (3)	16 (14)	1,0 <sup>b</sup>	
Ocupación				
Agricultor	51 (53)	39 (36)	2,0 (1,16-3,56)	2,6 (1,24-5,48)
Otra	45 (47)	70 (64)	1,0	
Origen del agua				
Río – Pozo	21 (22)	9 (8)	3,1 (1,36-7,28)	3,1 (1,32-7,47)
Acueducto	74 (78)	100 (92)	1,0	
Tratamiento del agua				
No	42 (44)	32 (29)	1,9 (1,07-3,40)	1,9 (1,08-3,50)
Si	53 (56)	77 (71)	1,0	
Manejo de excretas				
Pozo – Letrina – Campo	19 (20)	11 (10)	2,2 (1,00-4,96)	2,2 (0,97-5,23)
Sanitario	76 (80)	98 (90)	1,0	
Consumo de Ahumados				
Si	68 (71)	43 (49)	3,7 (2,08-6,68)	3,8 (2,11-6,97)
No	28 (29)	66 (61)	1,0	
Preservados con sal				
Si	75 (78)	52 (48)	3,9 (2,12-7,22)	4,1 (2,15-7,70)
No	21 (22)	57 (22)	1,0	
Habas				
Si	43 (45)	27 (25)	2,5 (1,36-4,46)	2,6 (1,41-4,72)
No	53 (55)	82 (75)	1,0	
Frutas				
No	11 (11)	6 (5)	6,5 (2,06-20,84)	6,5 (2,00-21,07)
Diario	14 (15)	50 (46)	1,0	
Verduras				
No	11 (11)	6 (5)	4,8 (1,58-14,44)	4,9 (1,57-15,25)
Diario	23 (24)	60 (55)	1,0	
H. pylori				
Negativo	6 (7)	19 (18)	1,0	
Positivo	81 (93)	84 (82)	3,0 (1,16-8,03)	3,5 (1,29-9,38)
Bajo	16 (18)	26 (25)	1,9 (0,64-5,91)	2,5 (0,75-8,25)
Medio	28 (32)	24 (24)	3,7 (1,27-10,74)	5,3 (1,63-17,01)
Alto	37 (43)	34 (33)	3,4 (1,23-9,64)	4,0 (1,38-11,78)

<sup>a</sup> Riesgo ajustado, estimado en un modelo de regresión logística múltiple agregando la variables independientes, edad, sexo y procedencia.

<sup>b</sup> Categoría de referencia.

El tipo de dieta empleado por la población de estudio arrojó interesantes datos y estadísticamente significativos. El consumo de alimentos ahumados en los casos indicó un riesgo de 3,7 veces más que en los controles. Los alimentos preservados con sal indicaron un riesgo de 3,9 veces más en los casos. Adicionalmente el consumo de habas mostró ser un factor de riesgo para CG de 2,5 veces más en los casos respecto a los controles.

Contrario al tipo de dieta señalada anteriormente, el consumo de alimentos como frutas y verduras resultó ser un tipo de factor protector para CG. El consumo de frutas diario mostró proteger 6,5 veces más en los controles que consumían con mayor frecuencia en comparación a los casos. Un comportamiento similar se encontró en el consumo de verduras donde el consumo diario fue un factor protector de CG de 4,9 veces más en los controles que en los casos.

La infección por *H.pylori* indicó ser un factor importante en la carcinogénesis gástrica. El riesgo es de 3,0 veces mayor en personas infectadas con la bacteria y se incrementó a 3,5 veces al ser ajustado por las variables de apareamiento.

#### **7.4 Genes de metabolismo y cáncer gástrico.**

La Tabla 8 muestra la distribución de los diferentes polimorfismos genéticos de metabolismo y el riesgo asociado a CG en la población de estudio. La distribución del genotipo GSTT1 fue similar en casos y controles. El genotipo GSTT1 nulo aunque indicó un OR de 1,07, este no fue estadísticamente significativo en cuanto a su asociación con CG. Igualmente el genotipo GSTM1 no mostró asociación con el riesgo de CG. La distribución del genotipo CYP1A1 mostró un riesgo de 1,04 para el genotipo mutante (c2/c2) pero no fue estadísticamente significativo. El genotipo mEH presentó una distribución similar en casos y controles indicando la no asociación entre este genotipo y el riesgo de desarrollar CG. No se encontraron posibles interacciones entre los genes del metabolismo y el riesgo de CG.



**Tabla 8. Genotipo y riesgo asociado (OR) a cáncer gástrico.**

Genotipo	Casos		Controles		OR <sup>a</sup> (95% IC)	OR <sup>b</sup> (95% IC)
	N (%)		n (%)			
GSTT1						
Nulo	31	(32,3)	32	(30,8)	1,07 (0,59-1,95)	0,98 (0,53-1,82)
Positivo	65	(67,7)	72	(69,2)	1,0 <sup>c</sup>	
GSTM1						
Nulo	45	(46,9)	55	(52,9)	0,78 (0,45-1,37)	0,77 (0,44-1,35)
Positivo	51	(53,1)	49	(47,1)	1,0	
CYP1A1						
c1/c1	21	(26,2)	17	(17,5)	1,0	
c1/c2	50	(62,5)	73	(75,3)	0,55 (0,26-1,15)	0,53 (0,25-1,12)
c2/c2	9	(11,3)	7	(7,2)	1,04 (0,32-3,37)	1,11 (0,33-3,70)
mEH						
YY	52	(54,2)	50	(45,9)	1,0	
HY	30	(31,3)	40	(36,7)	0,72 (0,39-1,33)	0,68 (0,37-1,28)
HH	14	(14,5)	19	(17,4)	0,71 (0,32-1,56)	0,73 (0,33-1,66)

<sup>a</sup> Riesgo crudo.

<sup>b</sup> Riesgo ajustado en el modelo de regresión logística múltiple agregando las variables independientes edad, sexo y procedencia.

<sup>c</sup> Categoría de referencia.

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza, c1/c1 = tipo silvestre, c1/c2 = heterocigoto, c2/c2 = homocigoto mutante, YY = rapido, HY = heterocigoto, HH = lento.

## 8. DISCUSIÓN

### 8.1 Sociodemografía

El CG es una enfermedad de alta incidencia y mortalidad a nivel mundial (Correa, 2004). Según los datos obtenidos en el presente estudio, el CG es una enfermedad que se presenta en mayor proporción hombres (58%) en comparación con mujeres lo que concuerda según los reportes de la literatura científica (Bravo *et al.*, 2000; Kelley & Duggan, 2003; Shang & Pena, 2005). La edad promedio de la población estudio fue de  $65,25 \pm 12,17$  años, indicando que es el grupo etáreo más susceptible de desarrollar esta enfermedad. Como factor de riesgo sociodemográfico el lugar de procedencia de la población fue mayor la proporción en la zona rural (58%), esto puede estar asociado con el bajo nivel educativo que indico un riesgo ajustado de 12,6 en los casos sin ningún tipo de educación. Diferentes estudios establecen que el bajo nivel educativo y bajo estrato socioeconómico son factores de riesgo importantes en la carcinogénesis gástrica (Correa *et al.*, 2004). Adicionalmente los casos señalaron dedicarse a la agricultura, mostrando un riesgo alto de 2,6. Lo anterior coincide con un estudio realizado en CG en Perú entre 1992 y 1998 con un total de 170 casos el cual mostró que el 91.7% de los casos se dedicaban a la agricultura {58}.

Varios estudios han establecido que factores de tipo ambiental como las malas condiciones higiénicas, el origen del agua diferente al acueducto y el no-tratamiento de la misma, son importantes factores de riesgo para la transmisión oral de *H. pylori*. En este estudio encontró que el 44% de los casos no trataban el agua estableciendo un riesgo de CG de 1,9. Estudios epidemiológicos realizados en Perú han demostrado que la bacteria vive en el agua y que el contacto con agua contaminada puede infectar la mucosa gástrica e iniciar el proceso de carcinogénesis (Pajares, 2002). Un mal manejo de excretas puede ser otro factor, el presente estudio mostró que existe un riesgo de 2,2 en personas que emplean pozo, letrina o el campo; esto se encuentra

asociado al modo de transmisión de la bacteria que se ha demostrado se encuentra en las heces y su transmisión feco-oral (Pajares, 2002).

## **8.2 Estilo de vida y hábitos alimenticios**

El consumo de cigarrillo y bebidas alcohólicas no estuvo asociado con el riesgo de CG, al no haber diferencia significativa entre los casos y los controles. Aunque se conoce que estos hábitos están relacionados con varias enfermedades aun no es claro cual es el rol de este tipo de hábitos en el CG. Este es un aspecto de gran controversia ya que algunos estudios indican que puede ser un factor que incrementa el riesgo mientras otros no indican dicho riesgo (Correa *et al.*, 2004; Shang & Pena, 2005). En un estudio caso control de adenocarcinoma gástrico comparado con carcinoma celular escamoso, se encontró un riesgo incrementado de 5 a 8 y 17, respectivamente en personas que fumaban 1-39, 40-79 y más de 80 cigarrillos comparados con no fumadores. El consumo de bebidas alcohólicas indicó un riesgo de 9,5 para carcinoma celular escamoso y de 1,8 para adenocarcinoma (Vaughan *et al.*, 1995).

La dieta es un factor que juega un rol importante en la carcinogénesis gástrica (Kikuchi, 2002). El presente estudio mostró que existe un riesgo ajustado de CG de 3,8 en personas que consumen alimentos ahumados que en quienes no los consumen. Esto se sustenta por estudios que comprueban que los alimentos ahumados forman compuestos N-nitrosos los cuales son altamente carcinógenos {56}. El consumo de alimentos preservados con sal indicó un riesgo de 4,1. Se conoce que el exceso de alimentos salados irrita la mucosa gástrica e inicia gastritis crónica y puede incrementar el riesgo de CG (Kelley & Duggan, 2003; Qiu *et al.*, 2005). Estos hábitos alimenticios se encontraron en un consumo frecuente en la población de estudio, hábitos comunes en esta región sur del país, específicamente en la zona rural y condicionada por las condiciones de vivienda como la falta de refrigeración por lo cual la opción es preservar los alimentos como la carne ahumada y preservada con sal.

El consumo de habas, un alimento tradicional de la zona sur de Colombia mostró ser un factor de riesgo para CG con un riesgo ajustado de 2,6. Las habas contienen un compuesto denominado N-nitrosocloroindol, el cual tiene una acción mutagénica y carcinogénica (Cuello *et al.*, 1976). En un estudio caso control realizado en Nariño se demostró que el consumo moderado o leve de habas se constituye en un factor de riesgo de gastritis crónica atrófica (Bedoya & Yepes, 2000).

Se ha establecido que los alimentos asociados con CG son derivados de origen animal en tanto que los que disminuyen el riesgo son de origen vegetal. Como factor protector para CG, el estudio mostró que el consumo de frutas y verduras disminuyen el riesgo de la enfermedad. El consumo de frutas indicó ser un factor protector en 6,5 veces más en quienes tienen una frecuencia de consumo diario. Un comportamiento similar se observó en el consumo de verduras indicando proteger 4,9 veces más. Estos datos están relacionados con los que reporta la literatura científica, que establece que el consumo de este tipo de alimentos son factores protectores para CG, ya que contienen compuestos antioxidantes que le permiten mantener la integridad del ADN. Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de vitamina C, E y carotenoides disminuyen el riesgo de CG (Kelley & Duggan, 2003; Shang & Pena, 2005).

Desde 1983 cuando fue descubierta la bacteria *H.pylori*, esta ha sido asociada como uno de los principales factores etiológicos de CG (Xue *et al.*, 2001). *H. pylori* infecta la mucosa gástrica y procede a colonizar iniciando daños en el epitelio de la mucosa que posteriormente se desencadena en una gastritis crónica la cual facilita el proceso de carcinogénesis. Para ello la bacteria tiene una serie de estrategias para sobrevivir en el ambiente ácido del estómago y produce la ureasa una enzima que neutraliza la acidez gástrica e induce inflamación. Este estudio mostró que de las 205 personas analizadas fue alto el porcentaje de infección por la bacteria 93% de los casos y el 82% de los controles. Lo que indicó un riesgo significativo de 3,5 asociado con el desarrollo de CG. La literatura reporta que más del 50% de la población se encuentra infectada por *H.pylori*, por ello el hecho de encontrar un alto porcentaje de la población

se encuentra infectada, es de gran importancia conocer la prevalencia real de la población caucana dado que no hay reportes evidentes sobre este factor de riesgo.

### **8.3 Genes de metabolismo y cáncer gástrico**

Todos los xenobióticos carcinógenos cuando ingresan al organismo requieren ser activados o detoxificados por enzimas metabólicas y frecuentemente ocurre la detoxificación de estos carcinógenos a sus metabolitos intermedios. La herencia de ciertos polimorfismos genéticos de enzimas metabólicas puede alterar la activación o detoxificación e incrementar o disminuir el riesgo del potencial carcinógeno afectando la susceptibilidad a cáncer (Au *et al.*, 1999).

La asociación de susceptibilidad a CG ha sido investigada en relación a los polimorfismos genéticos de enzimas metabólicas tales como GSTs, CYP 450 y mEH. Algunos estudios indican que existe asociación entre estos polimorfismos y el riesgo de CG. Un estudio realizado en China mostró que la herencia del genotipo GSTT1 nulo estaba asociada con el incremento del riesgo de CG en la población (Setiawan *et al.*, 2000); la prevalencia del genotipo GSTT1 nulo fue más alta en los casos con CG (54%) que en pacientes con gastritis crónica (48%). Sin embargo otros estudios previos realizados en japoneses no encontraron la asociación entre el genotipo GSTT1 y CG. Investigaciones realizadas en el genotipo GSTM1 y CG aun no son consistentes. Algunos estudios indican que existe asociación entre el genotipo nulo y el riesgo de cáncer en tanto que otros no presentan tal asociación (Colombo *et al.*, 2004; Setiawan *et al.*, 2000). En este estudio la frecuencia del genotipo GSTT1 nulo se presentó similar tanto en casos como en controles (32,3% y 30,8% respectivamente) por tanto indicó la no asociación entre el genotipo y CG con un OR ajustado de 0,98. Respecto al genotipo GSTM1 nulo la frecuencia fue un poco mayor en los controles (52,9%) en comparación a los casos (46,9%) y no mostró asociación ya que el OR fue de 0,77.

El genotipo CYP1A1, se caracteriza por sus tres tipos silvestre (c1/c1), heterocigoto (c1/c2) y homocigoto (c2/c2). La herencia del tipo mutante c2/c2 o el tipo c1/c2 han sido asociados con el incremento en el riesgo de CG (Wang *et al.*, 2002). Este estudio mostró que la mayoría de la población tiene el genotipo c1/c2 con 62,5% en los casos y 75,3% en los controles. El genotipo mutante c2/c2 se presentó en 11,3 de los casos y 7,2% de los controles. Ambos genotipos no mostraron asociación con el riesgo de desarrollar CG.

El gen mEH, es otro de los genes de metabolismo importantes ya que juega un importante rol al detoxificar compuestos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (Tranah *et al.*, 2005). La herencia del tipo mutante HH se ha asociado con diferentes enfermedades como el cáncer, ello dado que este genotipo hace que la enzima se exprese en menor cantidad y con ello disminuya la capacidad de detoxificación de compuestos potencialmente carcinogénicos (Wormhoudt *et al.*, 1999). Los resultados obtenidos en el estudio muestran que la mayor frecuencia de la población presenta el genotipo YY 54,2% en los casos y 45,9% en los controles. En cuanto al genotipo heterocigoto y el homocigoto sus frecuencias son similares entre casos y controles, por lo que no se encontró una asociación entre estos genotipos y CG (OR: 0,68 y 0,33 respectivamente).

La herencia de los polimorfismos genéticos de enzimas de metabolismo analizadas aunque no mostró asociación entre los genes y el riesgo de CG permitió establecer las frecuencias de estos genes en la población estudio ya hasta el momento no se han reportado este tipo de datos.

## **9. CONCLUSIONES**

### **Características sociodemográficas**

El cáncer gástrico es un problema de salud a nivel mundial. A pesar de su disminución en los últimos años, esta enfermedad presenta altas tasas de incidencia y mortalidad. Colombia es uno de los países de Latinoamérica que presenta las más altas tasas, siendo el departamento del Cauca una de las regiones del país de mayor riesgo para CG.

Según el lugar de procedencia los pacientes con CG se caracterizaron por proceder del área rural del departamento del Cauca, con un nivel educativo menor o inferior a primaria, dedicados a la agricultura y con bajos ingresos económicos. Al igual que en otros reportes el CG, se presenta con mayor frecuencia en hombres en comparación con mujeres.

Un porcentaje notable de pacientes con CG tienen malas condiciones de vivienda como la obtención de agua de origen diferente al acueducto como agua de río o pozo la cual no es debidamente tratada y malas condiciones higiénicas siendo un factor de riesgo relevante en la carcinogénesis gástrica.

### **Características ambientales**

En el presente estudio el consumo de cigarrillo y bebidas alcohólicas no estuvo asociado con el riesgo de CG. Pero si se estableció que hábitos dietarios como el consumo de alimentos ahumados y salados son factores de riesgo para CG. Una dieta rica y adecuada en frutas y verduras mostró ser un factor protector.

Las habas, un alimento común del área sur colombiana indico ser un factor de riesgo para CG, dado que contiene un compuesto carcinogénico denominado N-nitrosocloroindol.

En cuanto al principal agente infeccioso la bacteria *H. pylori* es el principal agente asociado con la carcinogénesis gástrica. Los datos establecen que gran proporción de casos y controles se encuentran infectados por la bacteria.

### **Polimorfismos genéticos**

La herencia de los polimorfismos genéticos de enzimas de metabolismo analizadas aunque no mostró asociación entre los genes y el riesgo de CG permitió establecer las frecuencias de estos genes en la población estudio. Tal distribución concuerda con la reportada por la literatura científica. Dado que no se encontró asociación entre los polimorfismos genéticos y CG, se recomienda aumentar el tamaño de muestra para establecer posibles interacciones gen-gen o gen-ambiente.

Este estudio mostró que la frecuencia de los genotipos GSTT1 y GSTM1 nulo se presentaron con una distribución similar tanto en casos como en controles. El tipo heterocigoto del gen CYP1A1-M y el tipo silvestre del gen mEH se presentaron en mayor proporción tanto en casos como en los controles

Con lo anterior se establece que el riesgo para esta enfermedad está dado por factores que pueden ser modificables estimulando estilos de vida saludable de tal manera que se logre reducir el riesgo mediante estrategias de promo- prevención. Pare ello es de gran importancia la formulación y consecución de proyectos de investigación con el objetivo de de educar a la población sobre los principales factores de riesgo asociados a esta patología.



## RECOMENDACIONES

- Es importante la formulación y consecución de proyectos educativos que tengan como finalidad establecer programas de prevención a la población para así reducir el riesgo de CG en la población caucana.
- Concientizar y sensibilizar a las entidades de salud de la real problemática que aborda el CG en el Cauca, con el objetivo de generar estrategias y políticas de promo-prevención.
- Es necesario y vital la creación de un sistema de vigilancia epidemiológico para CG en el Cauca que permita registrar información de la situación de salud de la población respecto a esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

Abdel-Rahman SZ, el-Zein RA, Anwar WA, Au WW. A multiplex PCR procedure for polymorphic analysis of GSTM1 and GSTT1 genes in population studies. *Cancer Lett* 1996;107:229-33.

Au WW, Salama SA. Use of biomarkers to elucidate genetic susceptibility to cancer. *Environ Mol Mutagen* 2005;45:222-8.

Au WW, Sierra-Torres CH, Cajas-Salazar N, Salama SA. Inheritance of polymorphic metabolizing genes on environmental disease and quality of life. *Mutat Res* 1999;428:131-40.

Bedoya A, Yepes Y. Hábitos alimentarios y gastritis crónica atrófica en el departamento de Nariño. *Revista colombiana de gastroenterología* 2000;15.

Bonassi S, Au WW. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutat Res* 2002;511:73-86.

Bravo LE, Cortés A, Carrascal E, Correa P, Ordoñez N. Seroprevalencia de anticuerpos anti-*Helicobacter pylori* en donantes de sangre de regiones colombianas con diferencias en la mortalidad por cáncer gástrico. *Colombia Médica* 2000;31:122-30.

Cai L, Yu SZ, Zhang ZF. Glutathione S-transferases M1, T1 genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study. *World J Gastroenterol* 2001;7:506-9.

Chen YC, Hunter DJ. Molecular epidemiology of cancer. *CA Cancer J Clin* 2005;55:45-54.

Colombo J, Rossit AR, Caetano A, Borim AA, Wornrath D, Silva AE. GSTT1, GSTM1 and CYP2E1 genetic polymorphisms in gastric cancer and chronic gastritis in a Brazilian population. *World J Gastroenterol* 2004;10:1240-5.

Correa P. Is gastric cancer preventable? *Gut* 2004;53:1217-9.

Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. The future of gastric cancer prevention. *Gastric Cancer* 2004;7:9-16.

Cuello C, Correa P, Haenszel W, Gordillo G, Brown C, Archer M, Tannenbaum S. Gastric cancer in Colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:1015-20.

De Giacomo C, Lisato L, Negrini R, Licardi G, Maggiore G. Serum immune response to *Helicobacter pylori* in children: epidemiologic and clinical applications. *J Pediatr* 1991;119:205-10.

Dirección Departamental de Salud del Cauca (2003). Mortalidad en el departamento del Cauca.

Feliz ER, Galvis BO, Moro EM, Baños JS. Epidemiología, factores de riesgo y tamizaje. Rev Colombiana de Gastroenterología 2003;18:9-20.

Gonzalez CA, Sala N, Capella G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. Int J Cancer 2002;100:249-60.

Hassett C, Robinson KB, Beck NB, Omiecinski CJ. The human microsomal epoxide hydrolase gene (EPHX1): complete nucleotide sequence and structural characterization. Genomics 1994;23:433-42.

Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. Lancet 2003;362:305-15.

Hosagrahara VP, Rettie AE, Hassett C, Omiecinski CJ. Functional analysis of human microsomal epoxide hydrolase genetic variants. Chem Biol Interact 2004;150:149-59.

Huang CS, Shen CY, Chang KJ, Hsu SM, Chern HD. Cytochrome P4501A1 polymorphism as a susceptibility factor for breast cancer in postmenopausal Chinese women in Taiwan. Br J Cancer 1999;80:1838-43.

Kato I, Vivas J, Plummer M, Lopez G, Peraza S, Castro D, Sanchez V, Cano E, Andrade O, Garcia R, Franceschi S, Oliver W, Munoz N. Environmental factors in Helicobacter pylori-related gastric precancerous lesions in Venezuela. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13:468-76.

Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. J Clin Epidemiol 2003;56:1-9.

Kikuchi S. Epidemiology of Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastric Cancer 2002;5:6-15.

Ladeira MS, Rodrigues MA, Salvadori DM, Neto PP, Achilles P, Lerco MM, Rodrigues PA, Goncalves I, Jr., Queiroz DM, Freire-Maia DV. Relationships between cagA, vacA, and iceA genotypes of Helicobacter pylori and DNA damage in the gastric mucosa. Environ Mol Mutagen 2004;44:91-8.

Mayne, S. T. & Navarro, S. A. (2002). Diet, obesity and reflux in the etiology of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia in humans.

Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. Cold Spring Harb Symp Quant Biol 1986;51 Pt 1:263-73.

Murillo, M. R., Piñeros, P. M., & Hernández, S. G. (2004). Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia.

Nardone G, Morgner A. Helicobacter pylori and gastric malignancies. Helicobacter 2003;8 Suppl 1:44-52.

Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P, Salgado C, Belo L, Peixoto A, Bravo JC, Bravo LE, Realpe JL, Plaisier AP, Quint WG, Ruiz B, Correa P, van Doorn LJ. Helicobacter pylori genotypes may determine gastric histopathology. Am J Pathol 2001;158:647-54.

- Pajares JM. Infección por *Helicobacter pylori*. *Rev Clin Esp* 2002;202:99-110.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005a;55:74-108.
- Plummer M, Franceschi S, Munoz N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004;157:311-26.
- Qiu JL, Chen K, Zheng JN, Wang JY, Zhang LJ, Sui LM. Nutritional factors and gastric cancer in Zhoushan Islands, China. *World J Gastroenterol* 2005;11:4311-6.
- Rodríguez A, Alvarado J, Sandler RS, ani AC, and Gómez G. Asociación entre infección por *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico en Colombia. *Acta Médica Colombiana* 2000;25:112-6.
- Saadat I, Saadat M. Glutathione S-transferase M1 and T1 null genotypes and the risk of gastric and colorectal cancers. *Cancer Lett* 2001;169:21-6.
- Salama SA, Abdel-Rahman SZ, Sierra-Torres CH, Hamada FA, Au WW. Role of polymorphic GSTM1 and GSTT1 genotypes on NNK-induced genotoxicity. *Pharmacogenetics* 1999a;9:735-43.
- Salama SA, Sierra-Torres CH, Oh HY, Hamada FA, Au WW. Variant metabolizing gene alleles determine the genotoxicity of benzo[a]pyrene. *Environ Mol Mutagen* 2001;37:17-26.
- Salama SA, Sierra-Torres CH, Oh HY, Hamada FA, Au WW. A multiplex-PCR/RFLP procedure for simultaneous CYP2E1, mEH and GSTM1 genotyping. *Cancer Lett* 1999b;143:51-6.
- Setiawan VW, Zhang ZF, Yu GP, Li YL, Lu ML, Tsai CJ, Cordova D, Wang MR, Guo CH, Yu SZ, Kurtz RC. GSTT1 and GSTM1 null genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:73-80.
- Shang J, Pena AS. Multidisciplinary approach to understand the pathogenesis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11:4131-9.
- Sierra-Torres CH, Au WW, Arrastia CD, Cajas-Salazar N, Robazetti SC, Payne DA, Tyring SK. Polymorphisms for chemical metabolizing genes and risk for cervical neoplasia. *Environ Mol Mutagen* 2003;41:69-76.
- Stadtlander CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer. *Carcinogenesis* 1999;20:2195-208.
- Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer. *IARC Sci Publ* 2004;327-49.
- Torres MM, Acosta CP, Sicard DM, Groot dR. Susceptibilidad genética y riesgo de cáncer gástrico en una población del Cauca. *Biomedica* 2004;24:153-62.
- Tranah GJ, Chan AT, Giovannucci E, Ma J, Fuchs C, Hunter DJ. Epoxide hydrolase and CYP2C9 polymorphisms, cigarette smoking, and risk of colorectal carcinoma in the Nurses' Health Study and the Physicians' Health Study. *Mol Carcinog* 2005;44:21-30.
- Vaughan TL, Davis S, Kristal A, Thomas DB. Obesity, alcohol, and tobacco as risk factors for cancers of the esophagus and gastric cardia: adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995;4:85-92.

Villanueva PJ, Lopez De GD, Avila PF, Salinas MF, Mosquera V, V. Gastric cancer in peruvian Andes: 170 cases in Huaraz. *Rev Gastroenterol Peru* 2000;20:229-39.

Vineis P. The relationship between polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Toxicology* 2002;181-182:457-62.

Walsh PS, Metzger DA, Higuchi R. Chelex 100 as a medium for simple extraction of DNA for PCR-based typing from forensic material. *Biotechniques* 1991;10:506-13.

Wang XL, Greco M, Sim AS, Duarte N, Wang J, Wilcken DE. Effect of CYP1A1 MspI polymorphism on cigarette smoking related coronary artery disease and diabetes. *Atherosclerosis* 2002;162:391-7.

World Medical Association. The Helsinki declaration. *Orv Hetil* 1965;106:1715-6.

Wormhoudt LW, Commandeur JN, Vermeulen NP. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes: relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999;29:59-124.

Xue FB, Xu YY, Wan Y, Pan BR, Ren J, Fan DM. Association of H. pylori infection with gastric carcinoma: a Meta analysis. *World J Gastroenterol* 2001;7:801-4.

Yamazaki H, Kamataki T. P450 and carcinogenesis. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2002;119:208-12.

## **ANEXOS**

# Anexo 1. Consentimiento informado

GCP # \_\_\_\_\_

GCC # \_\_\_\_\_

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

Entiendo que se me ha pedido que participe como sujeto en una investigación llamada "Epidemiología Molecular del Cáncer Gástrico en el Suroccidente Colombiano" bajo la dirección del Dr. Hernán Sierra, y sus colaboradores en la Universidad del Cauca, Popayán.

**PROPÓSITO:** El propósito de este estudio es mejorar el conocimiento acerca de cómo los factores genéticos y ambientales interactúan para incrementar la susceptibilidad al cáncer gástrico en la población del Sur-occidente Colombiano.

**PROCEDIMIENTOS:** Entiendo que completaré un cuestionario sobre estilo de vida y estado de salud. Si califico para participar en el estudio, yo donaré una muestra de sangre de aprox. 10 ml. obtenidos de la vena de mi brazo, para extracción del material genético (ADN). Al igual que una biopsia de tejido gástrico para extracción del material genético. Si mi participación en el estudio se hace como caso, adicionalmente permitiré se me tome una biopsia para análisis histopatológico, y caracterización de *H. pylori*. Todas las muestras serán tomadas, por profesionales calificados, de acuerdo a mi condición de caso o control.

**NUMERO DE PARTICIPANTES:** El número aproximado será de 250 casos y 500 controles.

**BENEFICIOS AL SUJETO:** Entiendo que no recibiré beneficio directo por mi participación voluntaria en este estudio. Los datos del estudio serán confidenciales y no me podrán ser relevados ya que este estudio es de tipo poblacional, y no diagnóstico, y por lo tanto sus conclusiones solo serán extrapolados a la población total (750 sujetos).

**BENEFICIOS A LA SOCIEDAD:** El beneficio a la sociedad será la información obtenida acerca de los factores que introducen susceptibilidad al desarrollo de cáncer gástrico, con el fin de mejorar la prevención y el tratamiento en futuros pacientes con esta enfermedad.

**RIESGOS POR PARTICIPACIÓN:** Entiendo que como riesgos potenciales de mi participación en este estudio son sangrado o infección en los sitios de toma de muestras, los cuales serán evitados mediante el uso de técnicas asépticas por personal clínico calificado y experimentado.

**CONFIDENCIALIDAD:** Entiendo que la información del cuestionario y todas las muestras serán identificadas con un código para proteger mi nombre y datos personales. Esta información será mantenida bajo estricta confidencialidad por parte del investigador principal (Dr. Sierra).

### CLAUSULAS ESTANDAR:

Entiendo que el consentimiento voluntario es requerido para todas las personas en este proyecto. Los procedimientos principales, incluyendo los procedimientos experimentales han sido expuestos y me los han explicado en un lenguaje que yo puedo entender. Me han explicado los riesgos e incomodidades de los procedimientos. Me han explicado los beneficios de este estudio. Me han ofrecido responder a todas las preguntas que yo pueda tener acerca de los procedimientos antes de ingresar al estudio. Si tengo una pregunta durante o después del procedimiento puedo contactar al Dr. Hernán Sierra al Tel. 8209872.

Me han dicho que la Universidad del Cauca no tiene mecanismos de compensación si algún daño físico ocurriera como resultado directo de esta investigación para los sujetos de investigación. Sin embargo, entiendo que tratamientos de emergencia disponibles para el público en general están disponibles para mi también. Yo tengo el derecho a la privacidad y confidencialidad de toda la información obtenida con relación a este estudio. La información obtenida de este estudio que pueda identificarme será sólo aportada al investigador principal, quien podrá tener acceso a mi historia clínica si es necesario. Los resultados de este estudio pueden ser divulgados en eventos nacionales y/o internacionales ó ser publicados en revistas científicas sin identificarme por mi nombre.

Acepto voluntariamente participar como sujeto de investigación en el proyecto antes mencionado. Entiendo que se me dará una copia de este consentimiento.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del sujeto

Usando un lenguaje apropiado y comprensible he discutido este proyecto y los siete puntos anteriores con el sujeto y su representante autorizado o con ambos.

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Firma del Director del Proyecto

## Anexo 2. Encuesta

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS FISIOLÓGICAS  
LABORATORIO DE GENÉTICA HUMANA

GCP # \_\_\_\_\_

GCC # \_\_\_\_\_

### EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO EN EL SUROCCIDENTE COLOMBIANO

FECHA: [\_\_\_\_][\_\_\_\_][\_\_\_\_] HORA DE INICIO DE LA ENTREVISTA: [\_\_\_\_]

#### SECCIÓN A. INFORMACIÓN PERSONAL

A1. STATUS: CASO \_\_\_\_\_ CONTROL \_\_\_\_\_

A2. DOCUMENTO DE IDENTIDAD \_\_\_\_\_

A3. HISTORIA CLÍNICA #: \_\_\_\_\_ CLÍNICA  HSLV  HUSJ

A4. NOMBRES Y APELLIDOS

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

A5. TELÉFONO \_\_\_\_\_

A6. DIRECCIÓN PERMANENTE

\_\_\_\_\_

A7. PROCEDENCIA:

A7.1. DEPARTAMENTO \_\_\_\_\_

A7.2. MUNICIPIO \_\_\_\_\_

1. URBANA

2. RURAL CABECERA

3. RURAL DISPERSO

VDA/ \_\_\_\_\_

A8. LUGAR DE NACIMIENTO:

A8.1. DEPARTAMENTO \_\_\_\_\_

A8.2. MUNICIPIO \_\_\_\_\_

1. URBANA

2. RURAL CABECERA

3. RURAL DISPERSO

VDA/ \_\_\_\_\_

A9. EN QUE LUGAR HA VIVIDO POR MAS AÑOS?

A9.1. DEPARTAMENTO \_\_\_\_\_

A9.2. MUNICIPIO \_\_\_\_\_

1. URBANA

2. RURAL CABECERA

3. RURAL DISPERSO

VDA/ \_\_\_\_\_

A10. CUANTOS AÑOS HA VIVIDO ALLI? [\_\_\_\_]

A11. EDAD: [\_\_\_\_]

A12. FECHA DE NACIMIENTO: [\_\_\_\_][\_\_\_\_][\_\_\_\_]

A13. SEXO:

1. MASCULINO

2. FEMENINO

A14. ETNIA:

1. INDÍGENA

2. BLANCA

3. NEGRA

4. MESTIZA

5. MULATA

A15. AFILIACIÓN AL SIST. SEGURIDAD SOCIAL:

1. VINCULADO

2. SUBSIDIADO

3. COTIZANTE

A16. ESTADO CIVIL ACTUAL (INDISTINTAMENTE DEL ESTADO LEGAL):

1. CASADO(A)

2. SOLTERO(A)

3. UNION LIBRE

4. SEPARADO(A)/DIVORCIADO(A)

5. VIUDO(A)

A17. EN CUANTO CALCULARIA USTED SUS INGRESOS MENSUALES?

1. MENOS DE UN SALARIO MINIMO

2. UN SALARIO MINIMO

3. MAS DE UN SALARIO MINIMO

#### SECCION B. EDUCACION Y OFICIO

B1. SABE USTED LEER?

1. SI

0. NO

B2. SABE USTED ESCRIBIR?

1. SI

0. NO



**B3. CUANTOS AÑOS HA IDO USTED A LA ESCUELA?**

[\_\_\_\_\_]

**B4. ULTIMO NIVEL EDUCATIVO:**

1. NINGUNO       2. PRIMARIO   
3. SECUNDARIO       4. TECNICO   
5. UNIVERSITARIO       6. POSGRADO

**B5. OCUPACIÓN, TRABAJO O ACTIVIDAD ACTUAL:**

\_\_\_\_\_

**B6. OCUPACIÓN EN LA QUE HA TRABAJADO POR MAS TIEMPO:**

\_\_\_\_\_

**B8. HA UTILIZADO PESTICIDAS?**

1. SI

2. NO

CUALES? \_\_\_\_\_

0. NS/NR

**B9. ESTIME POR CUANTO TIEMPO HA ESTADO (ESTUVO) EXPUESTO A ESTOS PRODUCTOS? [\_\_\_\_\_]**

**SECCION C. CARACTERISTICAS DE LA VIVIENDA**

**C1. TIPO DE PISOS QUE PREDOMINAN EN SU CASA:**

1. TIERRA   
2. CEMENTO   
3. TIERRA Y CEMENTO   
4. BALDOSA   
5. MEZCLA DE VARIOS TIPOS   
6. OTROS (ESPECIFICAR) \_\_\_\_\_

**C2. PERSONAS VIVEN EN SU CASA (TOMANDO EN CUENTA NIÑOS PEQUEÑOS Y RECIÉN NACIDOS): [\_\_\_\_\_]**

**C3. NUMERO DE HABITACIONES DE DORMIR EN SU CASA: [\_\_\_\_\_]**

**C4. NUMERO DE CAMAS EN SU CASA: [\_\_\_\_\_]**

**C5. DE DONDE OBTIENE EL AGUA PARA BEBER O COCINAR?**

1. ACUEDUCTO  
2. POZO O ALJIBE   
3. RIO O MANANTIAL   
4. CAMION CISTERNA   
5. AGUA MINERAL   
6. OTRO  \_\_\_\_\_

**C6. QUE TRATAMIENTO LE DAN GENERALMENTE AL AGUA?**

1. NINGUNO   
2. HERVIDO   
3. FILTRADO   
4. FILTRADO Y HERVIDO   
5. OTRO (ESPECIFICAR) \_\_\_\_\_

**C7. DONDE DISPONEN GENERALMENTE EN SU CASA LAS EXCRETAS?**

1. SANITARIO   
2. POZO SEPTICO / LETRINA   
3. CAMPO ABIERTO

**SECCIÓN D. ANTECEDENTES FAMILIARES**

**D1. PODRÍA USTED DECIRNOS SI ALGUNO DE SUS PARIENTES CERCANOS (PADRES, HERMANOS, HIJOS, TIOS) HA TENIDO ALGUNA DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES?**

ENFERMEDAD	MAMA (1)	PAPA (2)	HERMANOS (3)	ABUELOS (4)	HIJOS (5)	TIOS (6)
ULCERA DE DUODENO (1)	11	21	31	41	51	61
ULCERA DE ESTOMAGO (2)	12	22	32	42	52	62
CÁNCER DE ESTOMAGO (3)	13	23	33	43	53	63
CÁNCER DE ESOFAGO (4)	14	24	34	44	54	64
CÁNCER DE COLON (5)	15	25	35	45	55	65
OTRO CÁNCER (ESPECIFICAR) (6)	16	26	36	46	56	66

**NINGUNO 0 ( )**

**SECCIÓN E. ANTECEDENTES CLÍNICOS**

**E1. EN EL ÚLTIMO AÑO HA SUFRIDO USTED DE...?**

- 1. ARDOR
- 2. DOLOR
- 3. VÓMITO
- 4. LLENURA FÁCIL
- 5. ANOREXIA
- 6. PÉRDIDA DE PESO
- 7. ANEMIA
- 0. NINGUNA

**E2. ENDOSCOPIA PREVIA?**

- 1. SI
- 0. NO
- 2. NS/NR

**E3. CUÁL FUÉ EL RESULTADO?**

- 1. GASTRITIS CRÓNICA
- 2. ULCERA GÁSTRICA
- 3. ULCERA DUODENAL
- 4. ATROFIA (GASTRITIS ATRÓFICA)
- 5. METAPLASIA
- 6. DISPLASIA
- 0. NINGUNA

**E4. SE LE DETECTO H. PYLORI?**

- 1. SI
- 0. NO
- 2. NS/NR

**E5. SE HA SOMETIDO A TRATAMIENTO DE H. PYLORI EN EL ÚLTIMO AÑO?**

- 1. SI
- 0. NO
- 2. NS/NR

**E6. HA TOMADO ANTIBIÓTICOS/METRONIDAZOL EN EL ÚLTIMO AÑO?**

- 1. SI
- 0. NO
- 2. NS/NR

**SECCION F. DIAGNÓSTICO DE CÁNCER GÁSTRICO**

**F1. LOCALIZACIÓN:**

- 1 CUERPO
- 2. ANTRO
- 3. FONDO
- 4. GDISTAL

**F2. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA:**

- 1. INCIPIENTE
- 2. AVANZADO

**F3. CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA:**

- 1. INTESTINAL
- 2. DIFUSO
- 3. MIXTO

### **SECCION G. HABITOS DE FUMAR**

#### **G1. RESPECTO AL HABITO DE FUMAR USTED ES?**

- 0. NO FUMADOR
- 1. FUMADOR ACTUAL\*
- 2. EX-FUMADOR\*\*
- 3. FUMADOR OCASIONAL
- 4. EX-FUMADOR OCASIONAL
- 5. FUMADOR PASIVO
- 6. NO RESPONDE

\* FUMA AL MENOS 1 CIGARRILLO AL DIA Y/O UN TABACO POR SEMANA DURANTE AL MENOS 1 AÑO.

\*\* FUMADOR QUE DEJO DE FUMAR AL MENOS 1 AÑO ANTES DE LA ENTREVISTA

#### **G2. DURANTE CUANTOS AÑOS HA FUMADO (FUMO) EN TOTAL? [\_\_\_\_\_]**

#### **G3. CUANTOS CIGARRILLOS POR DIA FUMA (FUMABA)? [\_\_\_\_\_]**

---

### **SECCION H. CONSUMO DE ALCOHOL**

#### **H1. ACOSTUMBRA O ACOSTUMBRABA USTED TOMAR BEBIDAS ALCOHÓLICAS?**

- 1. SI, BEBO HABITUALMENTE TODOS LOS DIAS
- 2. SI, BEBO HABITUALMENTE LOS FINES DE SEMANA
- 3. SI, BEBO DE VEZ EN CUANDO, EN FIESTAS O VISITAS
- 4. SI, BEBO MUY RARAMENTE (PARA NAVIDAD, FERIA)
- 5. ANTES BEBIA PERO AHORA NO
- 0. NUNCA BEBO NI HE BEBIDO

#### **H2. CUANTOS AÑOS HA CONSUMIDO (CONSUMIO)?**

[\_\_\_\_\_]

#### **H3. A QUE EDAD INICIO A BEBER? [\_\_\_\_\_]**

#### **H4. NOS PUEDE DETALLER QUE CONSUME EN MAYOR CANTIDAD?**

- 1. CERVEZA
- 2. RON
- 3. AGUARDIENTE CASERO
- 4. AGUARDIENTE COMERCIAL
- 5. WHISKY
- 6. OTROS (ESPECIFICAR) \_\_\_\_\_

---

### **SECCIÓN I. HÁBITOS ALIMENTICIOS**

#### **I1. CUANTAS COMIDAS HACE USTED, REGULARMENTE, AL DIA? [\_\_\_\_\_]**

#### **I2. DONDE?**

- 1. CASA TODAS
- 2. RESTAURANTE TODAS
- 3. CASA Y RESTAURANTE

#### **I3. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME ALIMENTOS AHUMADOS (CARNES , PESCADO), EN BRASA O HUMO?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

#### **I4. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME ALIMENTOS PRESERVADOS CON SAL?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO

- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

#### **I5. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME HABAS?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**16. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME CARBOHIDRATOS?  
(ARROZ, LENTEJA, FRIJOL, ETC)?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**17. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME PROTEÍNAS  
ANIMALES (CARNE, POLLO, PESCADO)?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**18. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME FRUTAS?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**19. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME VERDURAS Y  
HORTALIZAS?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO

- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**110. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME CAFÉ?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**111. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME GASEOSAS?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**112. CON QUÉ FRECUENCIA CONSUME TÉ?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**113. HA CAMBIADO SU CONSUMO DE LOS SIGUIENTES  
PRODUCTOS, EN LOS ULTIMOS 10 AÑOS?**

	SI, COMO MENOS (1)	SI, COMO MAS (2)	NO, COMO IGUAL (3)	NO SABE (4)
CARNE (1)	11	12	13	14
VERDURA CRUDA (2)	21	22	23	24
FRUTA FRESCA ENTERA (3)	31	32	33	34
SAL (4)	41	42	43	44

-----  
-----  
-----

**SECCION J. CONDIMENTOS****J1. HABITUALMENTE EN LA MESA, CUANTA SAL CONSUME CON LA COMIDA?**

	SIEMPRE (1)	ALGUNAS VECES (2)	NUNCA (0)
DONDE USTED COME COCINAN CON SAL? (1)			
USTED ANADE SAL A LA COMIDA?			

**J2. PARA CADA UNO DE LOS SIGUIENTES CONDIMENTOS, ESPECIFIQUE LA FRECUENCIA DE CONSUMO.**

	NUNCA (0)	DIARIO (1)	1 VEZ POR SEMANA (2)	1 O 2 VECES POR MES (3)	1 A 6 VECES POR AÑO (4)
AJI CASERO					
AJI COMERCIAL					
PIMIENTA					
PIMENTÓN					
AJO					
CEBOLLA					
ACHIOTE					
HIERBAS					
CUBITO					

**SECCION K. ACEITES****K1. DE LOS SIGUIENTES TIPOS DE MANTECA O ACEITE CUALES SE USAN NORMALMENTE PARA COCINAR, DONDE USTED COME?**

	SI (1)	NO (0)	NS/NR (2)
MANTECA VEGETAL			
MANTECA ANIMAL			
MARGARINA			
MANTEQUILLA			
ACEITE VEGETAL MIXTO (MAIZ, AJONJOLÍ, ALGODÓN, GIRASOL)			
OTROS (ESPECIFICAR)			

**K2. PODRIA DECIRNOS COMO SUELE USTED CONSERVAR LA CARNE Y/O PESCADO ANTES DE COCINARLOS?**

	SIEMPRE (1)	HABITUALMENTE (2)	OCASIONALMENTE (3)	NUNCA (0)
SALADA-OREADA (1)	11	12	13	14
SALADA-AHUMADA (2)	21	22	23	24
FRESCA (3)	31	32	33	34

**SECCION L. CONSERVACION****L1. DONDE ALMACENA HABITUALMENTE LOS SIGUIENTES PRODUCTOS?**

	DESPENSA (1)	NEVERA (2)	CONGELADOR (3)	OTROS (ESPECIFICAR) (4)	NO ALMACENA (0)	NS/NR (5)
LECHE DE VACA (1)	11	12	13	14	15	10
CARNES (2)	21	22	23	24	25	20
HORTALIZAS (3)	31	32	33	34	35	30
FRUTA FRESCA (4)	41	42	43	44	45	40

**L2. CONSUME GENERALMENTE PLATOS RE-  
CALENTADOS?**

- 0. NUNCA
- 1. DIARIO
- 2. 1 VEZ PORSEMANA
- 3. 1 O 2 VECES POR MES
- 4. 1 A 6 VECES POR AÑO

**L3. DESPUÉS DE FREIR LOS ALIMENTOS, GUARDA EL  
ACEITE PARA FREIR DE NUEVO O PARA PREPARAR  
OTROS PLATOS?**

- 1. SI, SIEMPRE
- 2. SI, OCASIONALMENTE
- 0. NUNCA
- 3. NS/NR

**L4. CON QUE COCINA EN SU CASA LOS ALIMENTOS?**

- 1. KEROSENE
- 2. LENA
- 3. GAS
- 4. CARBON
- 5. ELECTRICIDAD
- 6. OTROS
- 0. NS/NR

---

**SECCION M. OTROS**

**M1. ESTA TOMANDO EN LA ACTUALIDAD ALGUN  
MEDICAMENTO O REMEDIO?**

- 1. SI (ESPECIFIQUE) \_\_\_\_\_
- 0. NO
- 2. NS/NR

**M2. TOMA HABITUALMENTE ALGUNO DE LOS  
SIGUIENTES MEDICAMENTOS?**

	SI (1)	NO (0)	NS/NR (2)
ASPIRINAS			
ALKASELTZER			
VITAMINAS			

**M3. SE HACE USTED CHEQUEOS MEDICOS PERIODICOS?**

- 1. SI
- 0. NO
- 2. NS/NR

**HORA DE FIN DE LA ENTREVISTA: [\_\_\_\_]**

**NOMBRE Y FIRMA DEL ENTREVISTADOR:**

---

**Anexo 3. Operacionalización de las principales variables de estudio.**

<b>VARIABLE</b>	<b>NATURALEZA</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>INDICADOR</b>
Edad	Cuantitativa	Discreta	Independiente	Años cumplidos en el momento del estudio
Sexo	Cualitativa	Nominal	Independiente	Masculino - Femenino
Procedencia	Cualitativa	Nominal	Independiente	Rural - Urbana
Estado Civil	Cualitativa	Nominal	Independiente	Estado civil actual, indistintamente del estado legal
Estrato socioeconómico	Cualitativa	Nominal	Independiente	Según ingresos mensuales
Historia Ocupacional	Cualitativa	Nominal	Independiente	Tipo de empleo
Antecedentes familiares de cáncer	Cualitativa	Nominal	Independiente	Historia de cáncer familiar SI – NO
Hábitos alimenticios	Cuantitativa	Ordinal	Independiente	Frecuencia con que consume alimentos
Infección por H. Pylori	Cualitativa	Nominal	Independiente	Positivo - Negativo
Consumo de Alcohol	Cualitativa	Nominal	Independiente	Si consume - No consume
Consumo de Cigarrillo	Cualitativa	Nominal	Independiente	Si consume No consume

**Continuación**

<b>VARIABLE</b>	<b>NATURALEZA</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>INDICADOR</b>
Herencia de polimorfismos de genes del metabolismo (CYP1A1, GSTs y MEH)	Cualitativa	Nominal	Independiente	GSTs: Presencia Ausencia CYP1 A 1-M: Según tipo: Silvestre Homocigoto Heterocigoto MEH: Según tipo: Silvestre Homocigoto Heterocigoto