

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ONOGRAFIA SOBRE LA PREVENCION DEL CANCER
Una Propuesta para Guatemala, 1998



JOAQUIN BARNOYA PEREZ

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

	Página.
I. Introducción	1
II. Planteamiento del Problema	2
III. Justificación	4
IV. Objetivos	5
V. Que es el Cáncer	6
VI. Cómo se inicia el Cáncer	7
VII. Mecanismo Molecular en el Desarrollo del Cáncer	9
VIII. El Crecimiento Tumoral	18
IX. Etapas de la Carcinogénesis	23
X. La Metástasis	25
XI. Qué Causa el Cáncer	27
XII. El Cáncer en Guatemala	31
XIII. La Prevención del Cáncer	34
El Tabaco	37
Dieta y Obesidad	43
Vida Sedentaria	52
Ocupación	53
Historia Familiar	56
Factor Reproductivo	63
Alcohol	64
Situación Socioeconómica	65
Contaminación Ambiental	67

Radiación Ionizante y Ultravioleta	69
Drogas Medicamentosas	72
Sal y Otros Aditivos	76
XIV. Prevenga el Cáncer	78
XV. Conclusiones	80
XVI. Recomendaciones	81
XVII. Resumen	82
XVIII. Bibliografía	83
XIX. Anexos	89

INTRODUCCION

El cáncer es una enfermedad crónica que tiene un periodo de incubación que va desde 10 hasta 30 años. Mundialmente conforme ha ido aumentando la esperanza de vida hemos visto como aumenta la incidencia de la enfermedad crónica. Ante la imposibilidad de mejorar la sobrevivencia de los adultos enfermos de cáncer se debe tratar de prevenirlo. El cáncer también puede aparecer en la infancia, sin embargo es diferente al que se presenta en los adultos ya que estos son determinados principalmente por factores heredados de los padres. Los niños tienen mejor pronóstico, pueden curarse hasta en un 75%. En países industrializados está en marcha la labor de prevención del cáncer en niños a través de la ingeniería genética.

Con el adelanto de la biología molecular se ha hecho más evidente el proceso de la carcinogénesis. Del conocimiento más exacto de la carcinogénesis ha evolucionado también el conocimiento de la prevención del cáncer. El enfoque preventivo actúa sobre las causas mientras que el tratamiento incide sobre los efectos. Si bien el proceso de la carcinogénesis está determinado en parte por las características genéticas de cada persona (5%), este proceso es influido por factores ambientales externos los cuales corresponden al 90% de la probabilidad de desarrollar cáncer. El conocimiento de dichos factores es el resultado de décadas de estudios epidemiológicos y experimentales los cuales han creado la posibilidad de prevenir el cáncer en la actualidad.

Esta revisión bibliográfica pretende dar una visión general de la prevención del cáncer basada en el conocimiento de la carcinogénesis. De esta manera actuaremos sobre las causas y no sobre los efectos. Basados en la evidencia científica acumulada hasta el momento se establecen pues las medidas prácticas a nivel personal y social para prevenir el cáncer y la enfermedad crónica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una enfermedad crónica degenerativa multicausal. Etimológicamente la palabra cáncer deriva del latín y significa "cangrejo, tumor maligno".(1) Según el diccionario médico "Dorland's" se define cáncer como "una enfermedad neoplásica cuyo curso natural es fatal. Las células cancerígenas a diferencia de los tumores benignos, exhiben características de invasión y metástasis y son altamente anaplásicas.". El término cáncer siempre implica malignidad y como bien se expresó anteriormente, su curso es fatal.

Al referirse al tratamiento del cáncer es difícil hablar de curación, mas bien se habla de sobrevida. En Estados Unidos a partir de 1,971 se le declaró la "guerra al cáncer". Desde ese momento se han venido investigando un sin fin de tratamientos contra este mal. Después de veinticinco años de investigación, para el año de 1,996, 555,000 americanos morían de cáncer.(2) Según datos de 1,997 la tasa de mortalidad acumulada por cáncer en Estados Unidos de 1,990 a 1,992 era de 165.3 x 100,000 hab. en hombres y de 111.1 x 100,000 hab. en mujeres.(3) Respecto a México la tasa varía un poco siendo de 81.6 x 100,000 hab. para hombres y de 77.6 x 100,000 hab..(3) Se puede ver que después de veinticinco años de lucha contra el cáncer, este aún sigue cobrando una gran cantidad de vidas. La Organización Mundial de la Salud estima que los casos de cáncer en la mayor parte de los países por lo menos se duplicaran en los próximos veinticinco años.(4)

En años pasados esta enfermedad era considerada como un problema de los países desarrollados, por lo que en países subdesarrollados como el nuestro se les prestaba poca o ninguna atención. Sin embargo, el panorama ha ido cambiando y son básicamente dos aspectos los que obligan a prestarle más atención a la incidencia de la enfermedad crónica. Primero, globalmente la esperanza de vida al nacer para 1,996 alcanzó los 65 años.(4) En Guatemala para 1,960 la esperanza de vida al nacer era de 45.5 luego ha ido aumentando y para 1,995 la esperanza de vida al nacer era de 64.80.(5) Obviamente con estos datos vamos a notar un aumento en las enfermedades que se presentan más allá de los treinta años, entre las cuales se encuentra el cáncer. Segundo, las sociedades de los países en desarrollo han ido adoptando patrones de conducta de los países desarrollados. Desafortunadamente entre estos patrones están no solo los buenos sino también los malos hábitos. A esto se debe que entre los estratos sociales alto y medio, las causas de mortalidad sean similares a las de los países

desarrollados, entre ellos Estados Unidos, donde se calcula que el 40% de la población va a ser afectada por esta enfermedad. Hay que agregar que también aquellos sectores de la sociedad que no han mostrado una mejoría económica también tienden a adoptar patrones de vida de los países desarrollados aunque a más baja escala.

Desde hace aproximadamente 40 años se viene investigando la etiología y patogénesis del cáncer. Los hallazgos de dichos estudios si bien han contribuido a mejorar las medidas terapéuticas, también han mostrado una cantidad enorme de factores causales, muchos de los cuales son modificables. Así, una vez conociendo las causas se pueden establecer las medidas preventivas. En este caso se estaría hablando de prevención primaria y secundaria. Prevención primaria es aquella dirigida contra los factores causales de la enfermedad para evitar que se desarrolle esta última. La prevención secundaria va dirigida al reconocimiento y eliminación de los precursores de la enfermedad en sus estadios tempranos. Para establecer las medidas de prevención primaria es necesario que comprendamos la causa, patogenia, y la historia de la enfermedad, que en este caso sería el cáncer. Hasta el momento existe una amplia evidencia acerca de la eficacia de la prevención, que va a tener tanto beneficio de salud general como bienestar económico y social a toda la población.

Se pretende con este trabajo presentar una revisión de literatura amplia y actualizada sobre el cáncer con énfasis en la prevención, así como analizar los factores descritos e identificar aquellos sobre los cuales se puede actuar en Guatemala para que sirva de base a programas preventivos en los que se propongan estilos de vida saludables.

JUSTIFICACION

La efectividad de la prevención ya ha sido probada con la introducción de las vacunas para disminuir la morbi-mortalidad de algunas enfermedades infecciosas. Si bien las enfermedades infecciosas continúan siendo un problema de salud, a estas debemos sumar ahora el cáncer y la enfermedad crónica. El cáncer es la tercer causa de muerte en personas mayores de 30 años y se calcula que mueren anualmente más de 4,000 personas por todo tipo de cáncer.(6) Al hablar de enfermedad crónica nos referimos a infarto del corazón, hipertensión arterial, arteriosclerosis, y diabetes, las cuales también cobran un número considerable de víctimas.

Está comprobado que factores externos aumentan el riesgo de padecer cáncer, por lo que evadiendo dichos factores disminuiría también el riesgo. La muerte por cáncer puede ser evitada a través de la prevención y de la detección lo suficientemente a tiempo para poder tratarla satisfactoriamente, o por una combinación de las dos.(7) A pesar de que la detección temprana y el tratamiento pueden ser muy efectivos, nunca se pueden comparar con los beneficios de la prevención por varias razones. Quizás la más obvia sea el impacto social, emocional y económico que conlleva el diagnóstico y tratamiento del cáncer. A esto hay que agregar que a pesar de que han habido grandes avances en el tratamiento médico del cáncer, este es aún muy limitado por la tendencia de la enfermedad a producir metástasis, que no es mas que la diseminación de la enfermedad por el cuerpo. Otra de las razones en favor de la prevención es el hecho que las medidas a seguir, como ejercicio regular y dieta balanceada, no solo van a dar una mejor calidad de vida, sino también van a disminuir el riesgo de otras enfermedades crónicas.

Desafortunadamente el adoptar medidas para prevenir el cáncer no garantiza del todo a una persona de no padecer la enfermedad, sin embargo disminuye considerablemente el riesgo o probabilidad (hasta en un 77%).

Hasta el momento hay muy poca literatura publicada en Guatemala acerca de la prevención del cáncer, contrario a lo que está sucediendo en países desarrollados. Sin duda alguna debe de ser el profesional de la salud el principal factor promotor de dichas medidas para que conforme aumente la esperanza de vida, aumente la esperanza de salud. Este estudio tiene como propósito plantear recomendaciones dirigidas a la promoción de la prevención y de esta manera contribuir a disminuir el impacto del cáncer en Guatemala.

OBJETIVOS

GENERAL

1. Presentar una revisión bibliográfica amplia y actualizada sobre el cáncer con énfasis en la prevención.

ESPECIFICOS

1. Analizar los factores de riesgo para el cáncer e identificar los de mayor importancia y vulnerabilidad para Guatemala.
2. Definir un estilo de vida que favorezca la prevención del cáncer en nuestro medio.
3. Fortalecer los aspectos de prevención de enfermedades crónicas y cáncer en el proceso de formación del personal de salud y la comunidad en general.
4. Proponer acciones dirigidas a la promoción de la prevención del cáncer.

QUE ES EL CANCER?

El cáncer es una enfermedad neoplásica (neo-nuevo y plasia-formación) maligna degenerativa crónica y multicausal cuyo curso por lo general es fatal. Fue Galeno quien por primera vez empleó el término *neoplasia* para definir el cáncer como una enfermedad de crecimiento nuevo que era contrario a la naturaleza. El término cáncer de por sí se refiere a más de 100 formas diferentes, todas ellas comparten las mismas características básicas. El cáncer puede ser considerado una enfermedad de la célula caracterizado por un exceso de las mismas por encima de los requerimientos para el funcionamiento normal del organismo. Partiendo de la premisa de que el cáncer es una enfermedad de la célula, se llega a la conclusión de que esta es relativamente rara en el ser humano ya que contamos con casi treinta trillones de células las cuales están en riesgo de sufrir mutaciones, aún así solo entre el 30-40% de individuos en los países desarrollados presentara alguna forma clínica de la múltiple variedad de neoplasias. Casi todos los tejidos u órganos del cuerpo pueden sufrir trastornos celulares que degeneren en malignidad.

Una característica fundamental de los tumores o neoplasias es el aumento en el número de células como ya se mencionó. Los tumores los podemos agrupar en dos categorías:

1. *Benignos*: de crecimiento lento, encapsulados, no-invasivos, y microscópicamente similares al tejido que lo rodea. Tamaño y forma celular uniforme con núcleo y número de cromosomas normal.
2. *Malignos*: de crecimiento rápido, invasivos, células grandes y anormales, y microscópicamente similares a las células embrionarias o poco diferenciadas (anaplasia). También pueden presentar aberraciones nucleares y número de cromosomas anormal.

Existen diferencias en cuanto a la letalidad y mortalidad de las diferentes formas de cáncer que existen. Para fines de este estudio nos enfocaremos más en las neoplasias más frecuentes y cuyo curso casi siempre es fatal, aunque como veremos, la patogénesis del cáncer es común para todas las entidades.

Cuatro características describen cómo las células cancerígenas se comportan de diferente manera con respecto a las células normales: (7)

1. **Clonalidad**: el cáncer se origina de una célula madre la cual prolifera hasta

formar una colonia de células malignas.

2. **Autonomía**: el crecimiento no está normalmente regulado por las influencias bioquímicas y físicas del medio.
3. **Anaplasia**: falta de diferenciación celular coordinada normal. La diferenciación celular se define como el acto o proceso de adquirir caracteres individuales como ocurre en la diversificación de células y tejido embrionario (1).
4. **Metástasis**: palabra que procede del Griego y significa "cambiar de lugar". Las células cancerígenas desarrollan la capacidad de un crecimiento discontinuo y de diseminarse hacia otras partes del cuerpo.

Si bien es cierto que muchas células no-malignas pueden presentar estas características, las células malignas las presentan de forma exagerada y descontrolada.

COMO SE INICIA EL CANCER

El cuerpo humano está formado por aproximadamente 30 trillones de células las cuales interactúan entre sí para regular el crecimiento de cada una. Esta reproducción se lleva a cabo individualmente por cada tejido, y no lo hace hasta que es anunciado por el tejido vecino, garantizando de esta manera el tamaño y la arquitectura necesaria para un buen funcionamiento del cuerpo. Como ya se enumeró anteriormente, las células cancerígenas violan este esquema.

Se conoce como **transformación maligna** al proceso por el cual una célula normal adopta las cuatro características que la llevarán a romper el esquema ya mencionado. Para que una célula sufra esta transformación maligna genes específicos deben de sufrir una serie de mutaciones, y son precisamente estas mutaciones lo que nos lleva a la comprensión de la patogénesis del cáncer.

Las anomalías del ADN pueden tener su origen en varias fuentes. Estas incluyen:(9)

- Herencia en una forma anormal proveniente de cualquiera de ambos padres.
- Daño al ADN en el transcurso de la vida por exposición a agentes ambientales como el tabaco, sustancias en la comida y la radiación.

- Inactivación por hipermetilación del ADN de un gen importante en el control de la función celular o por expresión inadecuada del mismo por pérdida de un grupo metil o hipometilación.
- En cuanto a la función del ADN, ya sea por expresión exagerada o disminuida del gen que controla los factores de crecimiento o sus receptores.

Cuando se le agrega un grupo metil a un gen (hipermetilación) se observa una *perdida* de la proteína codificada por este para el funcionamiento normal de la célula. Por el contrario, si el gen pierde un grupo metil (hipometilación) va a ver una producción *inapropiada* de la proteína sintetizada.

Estas alteraciones genéticas, ya sean estimuladoras o inhibitoras, tendrán como consecuencia en común la alteración del reloj que regula el ciclo celular. Estas alteraciones como veremos actuarán sobre diferentes niveles en el ciclo celular. El resultado final de cada ciclo será una célula idéntica y con las mismas capacidades de reproducción que la célula madre. Antes que nada, necesitamos definir el término **interfase**, que es el intervalo entre dos divisiones celulares sucesivas, durante el cual los cromosomas no se pueden distinguir individualmente. (1) El ciclo celular consta de cuatro etapas o fases. En la fase **G-1** (Gap -1) de la interfase la célula aumenta su tamaño y se prepara para copiar su ADN y tarda hasta que inicie la fase **S** (Síntesis). En la fase **S** es cuando se lleva a cabo la copia exacta del ADN y ocurre casi al final de la interfase. Luego de la replicación de cromosomas viene una segunda fase Gap, **G-2** (Gap 2), que es un periodo de reposo relativo durante el cual la célula se prepara para la mitosis. Por último está la fase **M** (Mitosis) la cual se divide a su vez en cuatro fases y que termina con la creación de dos células hijas en la interfase. El término **mitosis** se refiere estrictamente a la división nuclear, sin embargo se utiliza para división celular. Estas cuatro fases de la mitosis son: profase, metafase, anafase, y telofase. Al terminar la división, dependiendo del reloj del ciclo, puede que éstas vuelvan a dividirse inmediatamente o que permanezcan en una fase de latencia o reposo temporal o permanente.

MECANISMO MOLECULAR EN EL DESARROLLO DEL CANCER

LA CARCINOGENESIS

Los genes forman parte de los factores endógenos que participan en el cáncer. La palabra **gen** proviene del griego *gennan* que significa *producir* y se define como "el segmento de la molécula de ADN que contiene toda la información requerida para la síntesis de un producto (cadena polipeptídica o molécula de ARN) incluyendo las secuencias codificables como las no-codificables. Es la unidad biológica de la herencia, auto-reproducción y es transmitida de padres a hijos. Cada gen tiene una posición específica (locus) en el mapa cromosómico." (1) Básicamente cada gen específica, o codifica, una secuencia de aminoácidos, que unidos van a formar una proteína específica que desarrollará una función. Los genes se encuentran inactivos, y al momento de ser activados sintetizarán la proteína que les corresponde.

Son tres los tipos de genes que se relacionan con el cáncer. Estos son:

- Proto-oncogenes*: forman oncogenes luego de sufrir una mutación.
- Genes supresores de tumor*: regulan negativamente el crecimiento celular.
- Genes en favor o en contra de la apoptosis*: son aquellos que determinan la muerte celular programada o apoptosis.

La tabla 1 muestra algunos de los oncogenes y genes supresores de tumor identificados hasta el momento.

TABLA 1.
Genes y cáncer.

ONCOGENES

Genes para factores del crecimiento o sus receptores	
PDGF	Codifica para el factor de crecimiento plaqueta-derivado. Involucrado en el glioma. (un tipo de cáncer del cerebro)
erb-B	Codifica para el receptor del factor de crecimiento epidermal. Involucrado en el Glioblastoma (cáncer del cerebro) y cáncer de mama.
erb-B2	Llamado también <i>HER-2</i> o <i>neu</i> . Codifica para el receptor del factor del crecimiento. Involucrado en el cáncer de mama, glándula salivales, y ovario.
RET	Codifica para el receptor del factor de crecimiento. Involucrado en el cáncer de la Tiroides.
Genes para relevos citoplasmáticos en la vía de las señales estimuladoras	

Ki-ras	Involucrado en los cánceres de pulmón, ovario, colon, y páncreas.
N-ras	Involucrado en las leucemias
Genes para factores de transcripción que activan los genes promotores de crecimiento	
c-myc	Involucrado en las leucemias y en los cánceres de mama, estómago, y pulmón.
N-myc	Involucrado en el neuroblastoma (cáncer de las células nerviosas) y en glioblastoma.
L-myc	Involucrado en el cáncer de pulmón
Genes para otros tipos de moléculas	
Bcl-2	Codifica para una proteína que normalmente bloquea el suicidio celular. Involucrado en el linfoma de células B folicular.
Bcl-1	También llamado PRAD1 . Codifica para la ciclina D1, un componente estimulador del reloj del ciclo celular. Involucrado en los cánceres de mama, cabeza, y cuello.
MDM2	Codifica para el antagonista de la proteína p53 supresora de tumor. Involucrada en los sarcomas (cáncer del tejido conectivo) y otros cánceres.

GENES SUPRESORES DE TUMOR

Genes para proteínas en el citoplasma	
APC	Involucrado en el cáncer de estómago y colon.
DPC4	Codifica para una molécula de relevo en una vía de señales que inhibe la división celular. Involucrada en el cáncer de páncreas.
NF-1	Codifica para una proteína que inhibe la proteína estimuladora (Ras). Involucrado en el Neurofibroma y el feocromocitoma (cáncer del sistema nervioso periférico) y en la Leucemia mieloide.
NF-2	Involucrado en el ependimoma y meningioma (cánceres del cerebro) y en el Schwannoma (afecta la envoltura alrededor de los nervios periféricos).
Genes para proteínas en el núcleo.	
MTS1	Codifica para la proteína p16, un componente limitante del reloj celular. Involucrado en una amplia gama de cánceres.
RB	Codifica para la proteína pRB, mayor limitante del ciclo celular. Involucrado en el Retinoblastoma, y cáncer de la vejiga, mama, hueso, y células pequeñas de pulmón.
p53	Codifica para la proteína p53, que puede detener la división celular e inducir el Suicidio en las células anormales.
WT1	Involucrado en el tumor de Wilms del riñón
Genes para proteínas cuya localización celular aún no está clara	
BRCA1	Involucrado en los cánceres de mama y ovario
BRCA2	Involucrado en el cáncer de mama
VHL	Involucrado en el cáncer de células renales.

Tomada de Weinberg R. *How Cancer Arises*. Scientific American. Sept. 1, 1996.

Como veremos a continuación, también podemos agrupar los genes relacionados con el cáncer de acuerdo a cómo son adquiridos por el individuo, determinando de esta manera el riesgo de padecer cáncer, ya sea por una susceptibilidad adquirida de forma hereditaria o por una mutación somática.

Los genes participan en la carcinogénesis en dos formas distintas. La

primera son aquellos genes que influyen en la susceptibilidad individual de padecer cáncer. Estos son adquiridos al momento de la concepción como alelos normales o aberrantes y afectan la probabilidad de que el individuo desarrolle cáncer. Un alelo es una forma alternativa de un gen que ocupa un lugar particular en el cromosoma. En los humanos y otros organismos diploides existen dos alelos, uno en cada par homólogo de cromosomas.(1) La forma como estos tipos de genes influyen en la probabilidad de padecer cáncer son varias, podemos mencionar que afectan el metabolismo de los compuestos carcinogénicos, la habilidad para reconocer y reparar el daño genético, la regulación del crecimiento de células específicas, y la habilidad del sistema inmune para reconocer y erradicar un tumor incipiente.(10)

La segunda clase de genes son aquellos que resultan como consecuencia de los mecanismos de mutación somáticos que dañan los genes en la célula del órgano blanco. Luego de la mutación, estos genes alterados van a proporcionar a la célula las características antes mencionadas que la llevarán a comportarse como célula cancerígena.(10)

Los protooncogenes que por definición son "genes celulares normales, que al ser alterados, ya sea por mutación, rearrreglo del ADN, o por inserción cercana de ADN viral, se convierten en oncogenes activos; la mayor parte de protooncogenes se cree que funcionan normalmente en el crecimiento y diferenciación celular." (1) Un oncogen no es más que un gen que bajo ciertas condiciones es capaz de iniciar y continuar la conversión de células normales en células cancerígenas. Por el contrario, los genes supresores de tumor (*antioncogenes* o *genes supresores del crecimiento*) contribuyen al proceso de carcinogénesis cuando éstos son inactivados por mutaciones.

ONCOGENES

Los oncogenes llevan miles de nucleótidos con información genética y el genoma humano que tiene un millón de veces más de ADN. Una pequeña cantidad de información genética contenida en un oncogen puede actuar de múltiples formas induciendo alteraciones complejas en el fenotipo celular.

Cuando se trata de un oncogen que se deriva de la alteración de un protooncogen se antepone un c (*c-onc*) y en caso se trate de un gen del genoma viral se antepone una v (*v-onc*). Estudios detallados en genes virales demostraron que estos últimos son genes celulares preexistentes con potencial oncogénico latente que podían ser activados por un virus. Esto explica en

parte el proceso genético que lleva al cáncer, sin embargo son pocas las neoplasias que han sido asociadas a virus (carcinoma hepatocelular, cáncer de cérvix, linfoma de Burkitt, y leucemia de células T en adultos). La otra forma como estos protooncogenes son activados a oncogenes es debido a mutaciones somáticas que los llevarán a conferir a las células características cancerígenas. Definitivamente los protooncogenes tienen un rol importante en la vida celular normal lo cual explica su permanencia en el genoma. Parece que no pueden ser descartados o modificados sustancialmente por el proceso que algunos genes se remodelan a través de un periodo largo de evolución.

Los protooncogenes están compuestos de una región *reguladora* y otra *estructural*. La región reguladora modula la expresión del gen en respuesta a estímulos fisiológicos o de desarrollo, mientras la región estructural codifica la secuencia de aminoácidos de una proteína.(10) Cualquier cambio en una de estas dos regiones puede crear un oncogen activo.

Cambios Estructurales

La alteración más simple que puede afectar una secuencia de ADN se conoce como *mutación de punto*. Este cambio en una sola base del ADN es suficiente para convertir un protooncogen celular normal en un oncogen activo. Uno de los cambios estructurales bien definidos hasta el momento sucede en la proteína *ras*. La mutación de punto que activa uno de los oncogenes mejor conocidos, *ras*, ha sido encontrada en un número limitado de sitios en la porción que codifica la estructura del gen. La proteína *ras* normal actúa en la célula transmitiendo señales dentro del citoplasma celular. Esta recibe señales estimuladoras del crecimiento, generalmente liberados por receptores mitogénicos en la superficie celular, y las conduce por una vía cuyo punto final será la proliferación celular. Esta proteína se une al nucleótido *guanosina trifosfato* (GTP) quedando activada para funcionar como transmisora de señales. Luego de emitir la señal estimuladora entra en un estado de reposo al hidrolizar la unión a GTP en *guanosina difosfato* (GDP). Es en este paso donde la proteína mutada *ras* es defectuosa, y es en este estadio como se encuentra en la mayoría de tumores. Como consecuencia, la proteína quedará en un estado de transmisión continua llevando a una proliferación celular exagerada. La mutación por lo tanto, compromete la capacidad de la proteína *ras* de hidrolizar GTP a GDP.(10)

Como ya se mencionó, la familia *ras* de proteínas tiene importancia en la transducción de señales, y las mutaciones de punto en los codones 12, 13, y 61 de *K-ras* llevan a la activación perpetuando la señal de crecimiento

estimuladora. Se han encontrado mutaciones en el gen *K-ras* desde un 30% hasta un 50% de los casos de adenocarcinoma de pulmón.(11)

Cambios Reguladores

Así como el oncogen *ras* es creado por una mutación que tiene como consecuencia la alteración de la estructura de la proteína, el oncogen *myc* es creado, "activado", por una mutación que afecta la cantidad de proteína codificada o sintetizada. Existen varias alteraciones que aumentan el nivel de expresión del oncogen *myc*, una de ellas es la translocación cromosómica que ocurre en el linfoma de Burkitt. En esta translocación el segmento del gen que normalmente regula los niveles de expresión del oncogen *myc* es descartado y reemplazado por una secuencia reguladora derivada de un gen de una inmunoglobulina. El gen reestructurado especifica una proteína normal, pero la cantidad de dicha proteína ya no es regulada por estímulos fisiológicos.

La regulación del gen *myc* puede ser afectada de otra forma. En un cromosoma autosómico encontramos dos copias de un gen particular, sin embargo, en algunas células tumorales encontramos de 50 a 100 copias del gen *myc* presentes. Con esta *amplificación* vamos a notar un aumento proporcional de la proteína codificada por dicho gen. La función de las proteínas *myc* es estimular aquellos genes que van a forzar a la célula a continuar con el ciclo de reproducción. Al tener un exceso de proteína *myc* la célula va a continuar en su ciclo reproductivo de manera continua e independiente. En una serie de procesos malignos, especialmente aquellos de la médula ósea, se han encontrado niveles *myc* constantemente elevados, aún en ausencia de factores de crecimiento.(12) Los carcinomas de células pequeñas generalmente tienen copias amplificadas del *N-myc* o de un gen relacionado, *L-myc*. (10)

Estos cambios que activan los oncogenes, ya sean las pequeñas mutaciones de punto o los rearrreglos cromosómicos, se observan en las células tumorales pero no en las células adyacentes. Esto hace pensar que la lesión genética se generó en una célula del tejido blanco y luego fue la base para el desarrollo de todas las células tumorales. Estas mutaciones somáticas no tienen ningún efecto en la célula germinal y tampoco son transmitidas genéticamente. Los oncogenes no pueden ser responsables de los ya conocidos factores hereditarios que afectan la susceptibilidad de padecer cáncer puesto que no son transmitidos en la línea germinal. Ya se conocen

los determinantes genéticos que predisponen a padecer ciertos tipos de cánceres y parecen tener relación con secuencias genéticas distintas a las de los oncogenes ya conocidos. Estos genes de *susceptibilidad* parecen actuar en varios niveles:

- Sobre la proporción a la que un carcinógeno sufrirá activación metabólica en un órgano blanco específico.
- Sobre la habilidad de una célula de reparar el ADN dañado ya sea por un carcinógeno o espontáneamente.
- Sobre la regulación del crecimiento celular.

Se puede agregar, como ya se mencionó anteriormente, que algunos alelos pueden afectar la capacidad del sistema inmune de reconocer y eliminar tumores incipientes.

GENES SUPRESORES DE TUMOR

Esta es una clase de genes de susceptibilidad al cáncer identificados recientemente por medio de la ingeniería genética. Estos genes normalmente actúan en la célula restringiendo o suprimiendo la proliferación y debido a esto, aquellas células que carecen de dichos genes presentan un crecimiento ilimitado que lleva a degenerar en malignidades. Muchos de estos genes son activos durante la fase G-1 del ciclo celular, durante el cual la regulación del crecimiento es importante.(13) Se proponen dos teorías acerca de la función de los genes supresores de tumor en la célula normal. La primera se refiere a las señales inhibitorias del crecimiento que una célula normal recibe. Esta teoría propone que cuando ambos genes encargados de codificar la respuesta a estas señales inhibitorias son inactivados, la célula será incapaz de recibir y procesar dicha señal apropiadamente. Como consecuencia la célula continuará creciendo en condiciones desfavorables con respecto al medio. La segunda teoría difiere de la primera en que ésta propone que la señal que activa las proteínas supresoras proviene del interior de la célula. Ambas concuerdan en que la inactivación de dichos genes conlleva un crecimiento desordenado de la célula.

El gen supresor de tumor más estudiado hasta el momento es el *retinoblastoma (Rb)*. En las células del tumor del retinoblastoma siempre se encuentran inactivas ambas copias de dicho gen. Encontramos dos tipos de retinoblastoma, uno familiar y otro no-familiar o esporádico. En el primer caso los niños llevan una copia intacta y una defectuosa del gen *Rb* en todas

sus células, habiendo adquirido un alelo defectuoso del esperma u óvulo al momento de la concepción. El tumor de retinoblastoma se desarrollara cuando una mutación somática inactive el alelo intacto que sobrevivió en la célula de la retina. En el segundo tipo de retinoblastoma, no-familiar o esporádico, ambas copias del gen son inactivadas somáticamente (proviene de la célula germinal) dando lugar a que proliferen una población de células tumorales.

Los hallazgos en el gen *Rb* llevaron a varias conclusiones. La susceptibilidad innata al cáncer ocurre cuando un alelo defectuoso es transmitido a través de la línea germinal dando lugar a los síndromes familiares de cáncer. Cuando aparece un caso de cáncer aislado se debe a la inactivación únicamente por una mutación somática la cual desencadena estas formas esporádicas de tumores.

Generalmente ambos alelos de un gen supresor de tumor deben de estar afectados para que el crecimiento celular se descontrolen. El primer alelo puede estar alterado ya sea por una mutación en la línea germinal o por una mutación somática, entonces el segundo alelo que "sobrevivió" va a ser alterado por una mutación somática. Este proceso se puede interpretar de dos formas distintas. Ya sea como la pérdida de la *heterocigocidad* o como la reducción a la *homocigocidad*. Se entiende por heterocigocidad la condición de un individuo de poseer diferentes alelos en un sitio determinado con respecto a un carácter dado. Siendo la homocigocidad la condición de poseer un par idéntico de alelos en un sitio determinado. Así se han encontrado marcadores específicos los cuales son reducidos a homocigocidad repetidas veces en varios tumores. La inactivación homocigótica del gen *WT-1* lleva al desarrollo del tumor renal de la infancia conocido como *tumor de Wilms*. También la inactivación del gen *NF-1* lleva al desarrollo de la neurofibromatosis tipo 1.(10) La proteína codificada por el gen *NF-1* interfiere con las señales estimuladoras emitidas por el gen *ras*, de modo que cuando se ausenta dicha proteína por inactivación del gen *NF-1* dará paso libre a las señales estimuladoras del gen *ras*.

El gen *p53*, cuyo mapa se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17, está involucrado en una amplia variedad de tumores. El gen codifica una fosfoproteína con varias funciones entre las que encontramos la inhibición del cáncer. Dinucleótidos específicos en el gen *p53* son particularmente vulnerables a la mutación y selección biológica durante el proceso de la carcinogénesis. Este gen puede ser transmitido en forma mutada a través de

la línea germinal como en el síndrome familiar de *Li-Fraumeni* (carcinoma de mama familiar temprano asociado a sarcomas del tejido blando y otros tumores) o puede ser alterado por una mutación somática durante la génesis de más de la mitad de los tumores evaluados a la fecha. Según Weinberg, la mutación del gen *p53* pueda ser la más frecuente en las neoplasias en humanos. La mutación somática que afecta dicho gen es casi siempre una *mutación de punto*. Se menciona también que este gen supresor de tumor funciona como un factor de transcripción que bloquea la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular previniendo de este modo que continúe la proliferación celular. De nuevo, al quedar inactivado el gen, la célula dará paso libre al ciclo celular indefinidamente. (11)

La inactivación por una rara mutación del **gen supresor de tumor APC** (*Adenomatous Polyposis Coli*) ha sido ligada al carcinoma de colon. El gen puede ser inactivado al ser transmitido a través de la línea germinal o por una inactivación somática como ocurre en la mayor parte de casos de carcinoma de colon no-familiar. Dicha inactivación lleva a la formación temprana de pólipos colónicos benignos los cuales eventualmente progresaran a un carcinoma maligno.

Estos daños por mutación que ocurren en los genes, tanto activación de oncogenes como inactivación de genes supresores de tumor, se manifiestan a veces a nivel del cariotipo como por ejemplo alterando o no la estructura normal del cromosoma. La activación del oncogen *ras* o inactivación del gen *Rb* son lesiones leves que tienen poco efecto sobre la estructura del gen y ningún efecto sobre la cromatina asociada al gen. En contraste, la mutación del gen *myc* que termina con la activación del mismo, conlleva una "reorganización" masiva del ADN y generalmente produce anomalías a nivel del cariotipo.(10) Por lo general, la amplificación de los oncogenes produce anomalías en el cariotipo ya que ambos oncogenes y las secuencias de ADN son amplificadas.

Por su parte los genes supresores de tumor producen aberraciones cromosómicas pues durante la formación del tumor estos pueden ser inactivados o bien suprimidos.

La Apoptosis

Como ya se describió anteriormente la apoptosis es la muerte celular

programada, un suicidio celular. Cuando existe daño a los componentes esenciales de una célula o de sus sistemas de control, esta tiene un mecanismo para "suicidarse". Sin duda alguna esto es malo para la célula de por sí, pero el costo de una célula comparado con el daño que esta puede hacer en caso siga con vida, es un costo muy bajo a pagar por el cuerpo.

Se sabe con certeza, por medio de estudios en medios de cultivo, que las células se dividen a manera de casi duplicarse diariamente y luego de un número predecible -50 a 60 veces en humanos (12)- el crecimiento se detiene. Luego las células entran en un periodo **senescente** o sea que empiezan a envejecer. Eso ocurre en aquellas células cuyo material genético esta intacto, las que han sufrido mutaciones en algún gen continuarán dividiéndose. Sin embargo estas células alcanzaran una segunda etapa, o etapa de **crisis** en la que morirán en grandes masas, será entonces cuando ocasionalmente una célula sobreviva esta etapa que se seguirá multiplicando indefinidamente. Los encargados de contar estas multiplicaciones son los **telómeros**, que son segmentos de ADN que se encuentran al final de los cromosomas. Estos cuentan el número de replicas por generación, y a su debido tiempo conducen a la célula a la etapa de senescencia y luego a la crisis. La enzima, **telomerasa**, ausente en la mayoría de células normales pero presente en casi todas las células cancerígenas, se encarga de mantener la integridad del telómero el cual en condiciones normales desaparece lentamente con cada replicación celular hasta llevar a la célula al estadio senescente o de crisis. Al quedar intacto el telómero va a permitir a la célula replicarse indefinidamente favoreciendo así el crecimiento tumoral y las mutaciones genéticas subsiguientes. La inhibición de la telomerasa es sin duda otro hallazgo que pudiese contribuir con la terapéutica.

Uno de los mecanismos por el cual las células cancerígenas evaden dicho suicidio es inactivando la proteína **p53** la cual entre sus múltiples funciones puede activar esta muerte celular programada. Esta proteína es sintetizada por el gen *p53* mencionado anteriormente. Este fenómeno no solo contribuye a la expansión del tumor sino también tiene un papel determinante en la resistencia terapéutica, así como también muestra otra opción a desarrollar como sería restablecer los sistemas apoptóticos para controlar la enfermedad.

La anomalía más frecuente en el linfoma no-Hodgkin es una translocación del cromosoma 18 al cromosoma 14 [t(14;18)]. Como resultado de esta translocación el gen *bcl-2*, el cual se ubica en el cromosoma

18, va a sufrir una adaptación. En condiciones normales el gen *bcl-2* codifica una proteína involucrada en la apoptosis. Luego de la translocación va a ver una expresión exagerada del gen dando como resultado niveles elevados de los productos del mismo. Estos niveles elevados terminarían por bloquear la apoptosis en una variedad de células las cuales extenderán su período de vida, creando un crecimiento hiperplásico.(10,13)

EL CRECIMIENTO TUMORAL

Luego de que la célula ha sufrido los cambios genéticos que le confieren características de una célula cancerígena, esta debe garantizar su crecimiento de manera autónoma y evadir los sistemas de vigilancia inmunológicos del organismo el cual está diseñado para reconocer células ajenas al mismo. Una vez la célula ha evadido dicho sistema esta debe adquirir su propia red de vasos sanguíneos para garantizarse a través de ellos el abasto de nutrientes. La célula cancerosa desarrolla ciertos cambios bioquímicos que le dan la capacidad de migrar, de invadir tejidos adyacentes sanos y producir lo que se conoce como metástasis que es lo que ultimadamente convierte al cáncer en una enfermedad fatal.

EL CRECIMIENTO DE LA CELULA CANCERIGENA

La célula normal no se divide a menos que sea estimulada por factores de crecimiento exógenos. La célula neoplásica se caracteriza por su habilidad de crecer en la ausencia de todos o algunos de los factores de crecimiento exógenos necesarios.

Los oncogenes pueden que intervengan en varias formas para proveer a la célula autonomía de los factores de crecimiento exógenos. De acuerdo a Weinberg, son cuatro los mecanismos por medio de los cuales los oncogenes proveen de independencia a la célula cancerígena:

1. Autócrino.
2. Alteración de los receptores para el factor de crecimiento.
3. Alteración de la transducción.
4. Elementos en las últimas etapas de la cascada de señales de crecimiento.

El mecanismo autócrino se caracteriza por la producción excesiva de

factor de crecimiento que actúa sobre la célula. La activación de un oncogen puede resultar en la alteración de un gen productor de factor de crecimiento dando como resultado la secreción exagerada del factor. La otra forma como los oncogenes pueden alterar los factores de crecimiento es codificando el factor de crecimiento por sí mismo, o codificando una proteína que estimula la expresión del gen del factor de crecimiento. En ambos casos resulta un mecanismo *autócrino* o *auto-estimulante*; la célula logra independizarse del factor de crecimiento exógeno y la división celular responde a los estímulos secretados por la misma célula. Un ejemplo de este tipo de oncogen es el *sis* el cual resulta de la alteración del gen que codifica el *factor de crecimiento derivado de plaquetas*. Las células en las cuales encontramos este oncogen aparentemente logran independizarse del factor de crecimiento derivado de plaquetas exógeno.

El otro mecanismo resulta de los cambios en los receptores de superficie para el factor de crecimiento los cuales reconocen dicho factor cuando se presenta en los alrededores de la célula. Por ejemplo, el receptor del *factor de crecimiento epidermal* transmite señales estimuladoras hacia el interior de la célula solo cuando está unido a la *molécula* del factor de crecimiento epidermal. La mutación del gen receptor del factor de crecimiento epidermal altera la estructura del receptor molecular a modo que éste manda señales estimuladoras de crecimiento al interior de la célula en ausencia de la unión con la molécula del factor. El oncogen *erb-B* es una versión alterada del gen del receptor del factor de crecimiento epidermal. El resultado del oncogen *erb-B* es un receptor mutado el cual emite señales mitogénicas en ausencia del factor de crecimiento epidermal.

La mayor parte de los protooncogenes y los oncogenes relacionados codifican proteínas que se encuentran en la parte interna de la célula, lejos de la actividad de la superficie celular. Muchas de estas proteínas están involucradas en la compleja vía de señales que normalmente lleva señales de los receptores de los factores de crecimiento hacia los sitios blanco en el interior de la célula. Aparentemente la proteína *ras* funciona de relevo para las señales estimuladoras del crecimiento desde los receptores de la superficie hacia su blanco fisiológico intracelular. Sin embargo, la versión oncogénica de la proteína *ras* tiene la capacidad de enviar señales de estimulación aún en ausencia de estimulación por parte del receptor del factor de crecimiento.

El cuarto y último mecanismo involucra los elementos finales de la cascada de señales estimuladoras; estos elementos responden activando la

expresión de los genes en el núcleo celular. Las formas protooncogénicas de los genes como el *myc*, *fos*, y *jun* codifican proteínas nucleares que son producidas normalmente en grandes cantidades como respuesta directa a la estimulación por factores de crecimiento, y que darán como resultado crecimiento celular. La versión oncogénica de estos genes especifican proteínas constantemente, dando como resultado el crecimiento independiente de la célula con respecto a los estímulos fisiológicos.

Son estos cuatro mecanismos los que garantizan a la célula cancerígena su crecimiento y multiplicación independiente de los estímulos fisiológicos.

MECANISMOS DE EVASION DEL SISTEMA INMUNE

Este es un complejo sistema molecular y celular cuya función principal es distinguir las células propias y ajenas del organismo. Los componentes celulares principales son los linfocitos y macrófagos, y los componentes moleculares son las linfoquinas y los anticuerpos. Aunque no siempre son reconocidos como parte del sistema inmune *per se*, los granulocitos y el sistema del complemento también están involucrados en el sistema.

Así la célula cancerígena necesita más que el ímpetu para crecer proveniente de los cambios genéticos, debe además evadir este sistema de vigilancia propio del organismo.

Las bases bioquímicas por medio de las cuales el sistema inmune reconoce a la célula cancerígena no se conocen por completo en la actualidad. La capacidad tumoral de una célula puede *aumentar* cuando muestra niveles disminuidos de antígenos de histocompatibilidad clase I, y puede estar *disminuida* cuando presenta estos antígenos.(10) Los antígenos de histocompatibilidad clase I están presentes casi en todas las células, siendo los eritrocitos una de las excepciones. Estos antígenos de histocompatibilidad son los principales actores durante el rechazo de trasplantes y también están involucrados en las restricciones del MHC (Major Histocompatibility Complex, Complejo de Histocompatibilidad Mayor). El Complejo de Histocompatibilidad Mayor está formado por los genes que determinan los antígenos del complejo, se designa como el **complejo HLA**. Los linfocitos citotóxicos timo-dependientes necesitan de los antígenos clase I en conjunto con los antígenos específicos del tumor para reconocer la célula tumoral y destruirla. De esta manera, cuando la célula carece de los antígenos de

histocompatibilidad clase I, esta pasará inadvertida del sistema inmunológico y continuará desarrollándose sin ser destruida.

LA ANGIOGENESIS

Es de vital importancia para el crecimiento del tumor que este tenga la capacidad de nutrirse y remover sus desechos metabólicos. En los estadios tempranos de un tumor por lo general este no es mayor de 2 a 3 mm³ y contiene aproximadamente un millón de células, esta etapa se conoce como **prevascular**. En esta etapa el tumor depende del intercambio pasivo de moléculas con el tejido circundante para garantizarse la vida. Sin embargo las células de los tumores prevasculares o *micrometástasis latente* proliferan tan rápido como en aquellos tumores provistos de vasculatura, pero sin el desarrollo de nuevos vasos el grado de proliferación de estas células alcanzará un equilibrio con el grado de muerte celular.

El cambio a un fenotipo angiogénico conlleva un cambio en el equilibrio local entre los reguladores positivos y negativos del crecimiento de microvasos. Tres mecanismos reguladores positivos, individuales o en conjunto, son los que esta célula puede expresar exageradamente:

1. Moviliza proteínas angiogénicas de la matriz extracelular.
2. Recluta células huésped como macrófagos, los cuales producen sus propias proteínas angiogénicas.
3. Una combinación de los dos procesos anteriores.

De las doce proteínas angiogénicas conocidas, el **factor de crecimiento de fibroblastos** y el **factor de crecimiento vascular endotelial** son los que más frecuentemente se han encontrado en tumores. (14) La actividad de estos dos factores puede ser sinérgica.

Sin embargo no basta con esta regulación positiva solamente para que el tumor inicie la angiogénesis. También los reguladores negativos o *inhibidores* deben de estar si no suprimidos, deprimidos en parte. Estos inhibidores endógenos son parte de un grupo de extenso de supresores que normalmente protegen el endotelio vascular de los estímulos mitogénicos. Más de un trillón de células endoteliales se encuentran en el interior de los vasos sanguíneos y cubren un área aproximada de 1,000 mts.² en un adulto promedio de 70 kgs.. El tiempo de recambio en estas células en reposo puede exceder hasta los 1,000 días. Durante la angiogénesis las células

endoteliales capilares proliferan tan rápido como las células de la médula ósea, las cuales tienen un tiempo de recambio de 5 días promedio. La proliferación de la célula endotelial también puede ser regulada o restringida por la célula *peritelial* (de Zimmerman o Rouget). Esta es una célula elongada con capacidad de contracción, envuelta en las arteriolas precapilares por afuera de la membrana basal. Esta funciona secuestrando los mitógenos potentes en la matriz extracelular, cambiando la forma de la célula endotelial lo cual disminuye la sensibilidad de la célula a los factores de crecimiento, y por ciertas integrinas endoteliales.

Desde el punto de vista clínico, la angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) ultimadamente llevara a la *neovascularización* del tumor lo cual le proveerá la habilidad de crecer y producir metástasis; también antecede el inicio de los síntomas.

La angiogénesis no siempre es sinónimo de crecimiento tumoral. Existen algunos tumores como los adenomas adrenales cuyo crecimiento no se correlaciona con la actividad angiogénica. Incluso, algunos melanomas delgados muestran una regresión al momento de la neovascularización, probablemente debido al efecto inhibitorio de la *interleucina-6* derivada del endotelio. (14)

Paradójicamente, el acceso al tumor por parte de las drogas quimioterapéuticas disminuye gradualmente con la neovascularización. En los estadios tempranos de la neovascularización (tumores menores de 1 mm.) el tumor esta bien perfundido. Sin embargo, al momento de las manifestaciones clínicas aumenta la presión intersticial debido a los vasos dañados en el tumor y debido a la ausencia relativa de vasos linfáticos intratumorales, lleva a la compresión vascular y eventualmente a la necrosis central. Es este aumento en la presión intersticial lo que disminuirá el acceso al tumor central. (14)

Esto no solo ayuda a la comprensión del desarrollo tumoral sino también abre una ventana terapéutica, la antiangiogénesis. Esta se enfocaría directamente en el foco pequeño de células endoteliales que proliferan y migran en los capilares en el sitio de la angiogénesis.

ETAPAS DE LA CARCINOGENESIS

Por medio de ensayos en modelos animales se ha podido dividir la carcinogénesis en tres etapas: *iniciación, promoción, y progresión*. Estas tres etapas se caracterizan por alteraciones genéticas. La adquisición de alteraciones genéticas en forma secuencial se denomina **evolución clonal**.

Iniciación: es la primera etapa de la carcinogénesis durante la cual se observa un daño celular irreversible y de rápida evolución. Durante esta etapa aún no hay cambios morfológicos visibles. (11) Dicha lesión puede ser heredada y le confiere a la célula el potencial para un crecimiento neoplásico. Ese daño a la célula puede ser causado tanto por carcinógenos endógenos como exógenos. El potencial relativo de un carcinógeno de causar daño genético esta determinado por la estabilidad de los complejos de inducción formados con el ADN y por la capacidad de inducir lesiones replicables o heredables en los genes blancos. Si unimos químicamente una molécula al ADN, la estructura de este último será alterada formando un complejo de inducción, especialmente si se trata de varias moléculas de nitrógeno u oxígeno. Estas moléculas incluyen grupos hidroxil (-OH), metil (-CH₃), y compuestos como las aminas aromáticas y heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. Existen varias razones por lo cual los complejos de inducción son importantes. Estos complejos inductores distorsionan la forma del ADN causando transcripciones erróneas. Luego cuando este ADN se replica dicho complejo inductor puede ser leído de manera anormal causando una mutación en la nueva cepa. Por último, la reparación de estos complejos de inducción puede tener como consecuencia la alteración de una cadena de ADN dando como resultado la supresión o mutación de material genético. (9)

El daño macromolecular producido por la reacción de un carcinógeno con los ácidos nucleicos individuales de ADN y ARN puede ser de dos tipos: formación de complejos inductores a base de un carcinógeno, e interrupción de la cadena de ADN o ARN. Ambas juegan un papel determinante en la iniciación y promoción del proceso neoplásico.

Muchos de los complejos de inducción formados a base de un carcinógeno tienen el potencial de causar mutaciones durante la replicación. La fijación ya sea por mecanismos de reparación defectuosos o como consecuencia de la replicación celular representa un daño que luego va a ser transmitido o heredado.

En caso una base sea incorporada al ADN que no le corresponde la célula cuenta con un mecanismo de reparación que reconoce la irregularidad en la cadena y lo repara leyendo otra cadena, eliminando y luego reemplazando la base defectuosa. Esta reparación efectiva del complejo de inducción formado a base de un carcinógeno también se reconoce como un mecanismo de detoxificación.

Actualmente se calcula que existen casi 25 enzimas involucradas en el proceso de reparación del ADN humano. Estas enzimas determinan hasta cierto grado la estabilidad de los complejos de inducción y la probabilidad que estas lesiones funcionen como mutágenos.

La mutación queda "fijada" en el ADN cuando la célula y por ende el ADN se replica antes de que ocurra la reparación. De esta manera la mutación será transmitida de célula madre a hija. Cuanto más rápido es la replicación celular, mayor será la probabilidad de que falle el mecanismo de reparación ya que será menor el tiempo que dicho mecanismo tendrá para reconocer el error.

Sin embargo no todas las alteraciones de ADN tienen como resultado una neoplasia. Para esto es necesario que dicha alteración confiera a la célula la capacidad de reproducirse y crecer en forma autónoma.

Promoción: es la segunda etapa, y consiste en una estimulación del crecimiento durante un período de tiempo prolongado. Esta etapa es reversible. Aquí encontramos alteraciones en la expresión de los genes y proliferación celular que transforma la célula resultante de la iniciación en una población de células discernibles. Se habla entonces de químicos con bajo potencial carcinogénico pero con capacidad de realzar el desarrollo de un tumor.

Estos químicos "promotores de tumor" no actúan directamente o uniéndose al ADN, sin embargo tienen capacidad para causar replicación celular y ejercer cambios profundos en la expresión de los genes que alteran el control del crecimiento celular.

La acción de estos promotores se manifiesta en la célula en cambios de apariencia estructural y organización celular dentro de un tejido, por incremento en el grado de crecimiento o mitosis, y por el grado que estas

alcanzan o no la capacidad de ser completamente y normalmente funcionales (diferenciación).(9)

Se considera que la promoción es el resultado de:

- La exposición continua a carcinógenos químicos exógenos con daño subsiguiente al ADN.
- La exposición continua a promotores de tumor que favorecen el crecimiento con o sin daño al ADN.
- Mecanismos endógenos que producen cambios en el estado nutricional y hormonal.

Progresión: es la última etapa, generalmente irreversible, que da como resultado una enfermedad maligna invasiva. Conlleva el aumento del crecimiento y la expansión de las células de las dos etapas anteriores. El daño en el ADN es generalizado con pérdida, ruptura, y duplicación de múltiples cromosomas.

LA METASTASIS

Hasta el momento hemos enumerado los mecanismos por medio de los cuales se desarrolla un tumor, sin embargo el distintivo de una malignidad es su capacidad de metástasis e invadir tejido normal. Son estas dos características las que van a determinar la letalidad del cáncer. Una vez sufridos todos los cambios ya mencionados, la célula cancerígena debe "migrar" hacia otro tejido siendo este paso clave en el desarrollo del cáncer. Para que se lleve a cabo la metástasis las células cancerígenas deben abandonar su tejido original, invadir los vasos sanguíneos o linfáticos, viajar por estos hacia sitios distantes y luego establecer una nueva colonia celular.

Las células normales están unidas entre sí y a una **matriz extracelular**. Estas dos uniones juegan un papel determinante para comprender el fenómeno de metástasis. Existen moléculas de adhesión cuya función es mantener la unión entre célula y célula. En varios tipos de cánceres se ha encontrado que la molécula de adhesión **caderina-E** está ausente comprometiendo la unión celular y dando lugar a la migración.

Es muy importante la unión de la célula con la matriz extracelular ya que esto permite que la célula sobreviva y prolifere. Las células en cultivo no

se pueden reproducir hasta que estas están unidas a una superficie, esto las hace **anclaje dependientes**. (15) Este enlace, entre la célula y la superficie esta mediado por moléculas de la membrana celular conocidas como **integrinas**. Las integrinas están formadas por dos cadenas polipeptídicas. α y β , unidas por enlaces no-covalentes. Se ha demostrado que el complejo ciclina E-CDK2, responsable del crecimiento y división celular, disminuye su actividad si se encuentra separado de la matriz extracelular. Sin embargo las células cancerígenas se vuelven **anclaje independientes** cuando el complejo ciclina E-CDK2 permanece activo aún no estando la célula unida a la matriz extracelular. El mecanismo por el cual estas células desarrollan este sistema es aún desconocido, pero se cree es responsabilidad de la acción de los oncogenes.

Existe otra barrera que deben sobrepasar las células cancerígenas para diseminarse y esta es la **membrana basal**. La membrana basal separa las células epiteliales, que es donde se originan la mayor parte de cánceres, del resto del cuerpo. Las células normales a excepción de los leucocitos, no pueden atravesar dicha membrana, las células cancerígenas sí. La manera como estos dos tipos de células atraviesan la membrana basal es por medio de la acción enzimática de las **metaloproteinasas**. Las metaloproteinasas son enzimas que tienen uno o varios iones metal unidos a su estructura. Estas utilizan un ion metal para disolver esta membrana y otras matrices extracelulares.

Una vez pasadas estas membranas la célula cancerígena debe de entrar a un vaso sanguíneo para lo cual debe atravesar otra membrana basal y la capa de células endoteliales que recubren por dentro el vaso. Ya circulando en el torrente sanguíneo esta célula es susceptible a ser identificada y es aquí donde se puede hacer un diagnóstico temprano.

Probablemente menos de una de cada 10,000 células cancerígenas que entran en la circulación lograrán sobrevivir para formar un nuevo tumor en un sitio distante. (15) Esto se debe a que la célula cancerígena debe de unirse de nuevo a las células epiteliales del vaso sanguíneo, atravesar el mismo y la membrana basal del sitio nuevo, para luego invadir el tejido nuevo e iniciar a multiplicarse. Las células cancerígenas generalmente quedan atrapadas en la primer red de capilares que encuentra en la circulación. Generalmente estas células son de mayor tamaño que una célula normal, razón por la cual no pueden pasar. Por lo general la primer red de capilares que encontrarán serán los pulmones, ya que es donde desembocan la mayor parte de los vasos,

a excepción de los intestinos que primero encontrarán el hígado. Esto concuerda con los sitios más frecuentes de metástasis, primero pulmones y luego el hígado. Esto explica en parte hacia donde metastatizan algunos cánceres. Sin embargo existen casos como el cáncer de próstata, en el cual el sitio más frecuente de metástasis es hacia el hueso. La explicación para esta migración selectiva no está clara, se cree que existe cierta afinidad específica entre las moléculas de adhesión en la célula cancerígena con aquellas que rodean el epitelio interno de los vasos sanguíneos de estos tejidos específicos. (15)

QUE CAUSA EL CANCER

Como ya vimos, el cáncer deriva de una serie de lesiones genéticas las cuales llevan a la célula a comportarse de manera irregular. Si bien una parte de estas mutaciones genéticas pueden ser heredadas, para que se den la mayor parte de cambios genéticos es necesaria la influencia de uno o varios factores externos que actúen durante años para que se de el cambio. Estos factores externos se conocen como **cancerígenos** o **carcinógenos**. Un carcinógeno es cualquier sustancia productora de cáncer. Existen dos tipos de carcinógenos:

- **Epigenéticos:** estos influencia el comportamiento y no la estructura del ADN. No dañan por si mismo el ADN, pero causan alteraciones como desbalances hormonales, inmunosupresión, o daño tisular crónico que van a predisponer al cáncer.
- **Genotóxicos:** reaccionan directamente con el ADN o con macromoléculas que luego reaccionarán con el ADN.

Muchos de estos carcinógenos epigenéticos actúan aumentando la proliferación celular (ej. Hormonas). Este mecanismo es el más importante ya que la división celular es esencial en la génesis del cáncer. Este "aumento" implica actividad mitótica por arriba de la proporción normal o una división de un subgrupo de células que normalmente no se dividiría. La división celular aumenta el riesgo de errores genéticos. Como ya se explicó, el desarrollo de un tumor maligno consta de varios estadios. La activación de protooncogenes, ya sea por translocación, amplificación, o mutación, requiere de división celular. La inactivación de genes supresores de tumor también requiere de división celular para inactivar un alelo. (16)

Desde otro punto de vista podemos enfocar el proceso de la carcinogénesis en una serie de eventos sucesivos, los cuales incluyen las tres etapas antes mencionadas de la carcinogénesis:(9)

- Exposición a agentes relevantes (carcinógenos).
- Metabolismo de los agentes.
- Interacción entre el agente (s)-y la célula del organismo (*iniciación*).
- Reparación del ADN, muerte celular o persistencia y replicación de la célula anormal.
- Desarrollo de la colonia de células anormales (*promoción*).
- Crecimiento del tumor y diseminación hacia otras partes del organismo (*progresión*).

En el transcurso de la vida nos exponemos a una serie de carcinógenos ya conocidos como el tabaco, sustancias en la dieta, bebidas alcohólicas, tóxicos en el área laboral, y muchos otros. Aún no está del todo establecido el papel que cada uno juega en la producción de cáncer, ya que esta es una enfermedad multicausal donde probablemente se traslape el efecto de varios factores. Estas sustancias entran al organismo como *procarcinógenos*, sin embargo los virus y las bacterias actúan de diferente manera.

De esta manera, a pesar de que se sabe que la carcinogénesis es influenciada en gran parte por factores externos, la *inactivación/activación* metabólica de los procarcinógenos regula el proceso. Quizás el mejor ejemplo de esto se presenta en los fumadores de tabaco: solo una minoría de los fumadores desarrollan cáncer de pulmón.

METABOLISMO DE LOS AGENTES

Una propiedad en común entre todos los carcinógenos ambientales es la capacidad de convertirse en *electrófilos fuertes*. Esto quiere decir que se convierten en moléculas con gran afinidad por los electrones debido a que ellas carecen de los mismos. Esto sucede luego de su *biotransformación* en el humano por la acción enzimática. Estos electrófilos tienden a reaccionar con moléculas *nucleofílicas* (ricas en electrones) como las proteínas o el ADN. La mayor parte de estos agentes son convertidos a sus derivados electrófilos a través del metabolismo celular normal. El metabolito electrófilico que se une al ADN celular se le denomina *carcinógeno final* (*ultimate carcinogen*). (9)

Sin embargo, existen procesos de la vida y el envejecimiento que no son reversibles y juegan un papel importante aumentando la generación de radicales libres que de por sí se consideran carcinógenos finales. Algunas veces el oxígeno, que es vital para el funcionamiento celular, y otras moléculas pequeñas (ej., grupos hidroxil, -OH) pierden electrones. Los radicales libres son aquellos radicales que llevan un electrón apareado, que son extremadamente reactivos y además tienen una vida media muy corta. Estos fragmentos moleculares (*radicales libres*) químicamente reactivos, como otros carcinógenos, pueden reaccionar con el ADN y si estos complejos de inducción no son reparados efectivamente por los mecanismos antes mencionados, pueden inducir mutaciones.

Estudios recientes sugieren que las diferencias heredadas en la capacidad metabólica juegan un papel determinante en la susceptibilidad al cáncer inducida por los agentes ambientales. En ciertas enzimas de la fase I y fase II existe un *polimorfismo genético*. El polimorfismo genético es la existencia en una población de dos o más genotipos alternativos, determinados por factores genéticos que presentan frecuencias demasiado elevadas para que puedan ser mantenidas sólo por la mutación.

Las enzimas de la fase I, *activadoras*, *citocromo P450 1A1* (CYP1A1) y *2D6* (CYP2D6) son las dos enzimas propuestas como candidatas a modificar la respuesta individual a los agentes ambientales. La citocromo P450 está presente en la mayoría de tejidos y sirve como un catalizador oxigenante en una amplia variedad de reacciones catalizadas por la monooxigenasa. Se sugiere que los alelos *Val* y *m2* del gen CYP1A1 (presentes en 1-2% de Caucásicos) aumentan el riesgo individual de padecer cáncer. Estos alelos aumentan la capacidad de inducción de la enzima *aryl hydrocarbon hidroxilasa* (AHH). En contraste, el 7% de Caucásicos que poseen dos alelos deficientes CYP2D6 (malos metabolizadores) pueden presentar menor riesgo de padecer cáncer.(17) Estas enzimas de la fase I desarrollan un proceso normal de *activación* que convierte un químico particular en una sustancia más hidrosoluble, pero reactivo, que luego se puede unir a macromoléculas como el ADN, ARN, proteínas y lípidos. La mayor parte de procarcinógenos ambientales requiere de la activación por parte de estas enzimas a sus intermediarios reactivos electrofílicos. El objetivo principal de este proceso es volver los compuestos ajenos más hidrosolubles con el fin de hacerlos más accesibles a ser excretados por la orina, esto es la *detoxificación* de los compuestos. Queda claro que el

organismo no esta "activando" carcinógenos. (9)

Las enzimas de la fase II, **detoxificantes**, también tienen relación con el metabolismo de los químicos. Las enzimas de dicha fase que más han sido estudiadas son las *N-acetiltransferasas* (NAT's) y las *glutathion-S-transferasas* (GST's). La detoxificación puede ocurrir en cualquier etapa de la vía metabólica. Esto puede ocurrir ya sea como resultado de la reacción con una molécula nucleofílica que no sea de vital importancia para el funcionamiento celular (ej., el glutatión), o por conversión a un metabolito estable el cual pueda ser excretado.

La acetiltransferasa cataliza la transferencia de un grupo acetil hacia otro compuesto y es responsable del metabolismo de las aminas aromáticas. Existe una diferencia marcada en la proporción a la que cada individuo acetila una droga o compuesto. En base a esto se ha creado una distribución bimodal de la población en "acetiladores lentos" y "acetiladores rápidos". La frecuencia en el mundo de acetiladores lentos varía desde el 10% hasta el 90%. Se sugiere que esta población de acetiladores lentos tiene un riesgo aumentado de padecer cáncer, especialmente aquellos inducidos por arilaminas. (16,17)

Los genes GST M1 (GSTM1) y T1 (GSTT1) son polimórficos en humanos en la manera de que la ausencia de la actividad enzimática resulta de la supresión homocigótica del gen respectivo, llamado genotipo "nulo". Aproximadamente el 50% de Caucásicos tienen genotipo "nulo", se sugiere que estos están en mayor riesgo de padecer varios cánceres inducidos por el ambiente.

Hayashi y colaboradores describieron un riesgo relativo 6 veces mayor de padecer cualquier tipo de cáncer de pulmón y 9 veces mayor de padecer carcinoma de células escamosas de pulmón en individuos japoneses que eran homocigotos para el alelo *Val* CYP1A1 y consecuentemente carecían del gen GSTM1. Esto concuerda con el hallazgo de que algunos procarcinógenos en el humo del tabaco son activados por la CYP1A1 e inactivados por la GSTM1. (17) El rol protector de la GSTM1 fue confirmado en un estudio entre finlandeses que trabajaban con asbesto, donde el genotipo GSTM1 "nulo" mostraba un aumento, hasta del doble, de padecer mesotelioma maligno asociado al asbesto.

EL CANCER EN GUATEMALA

Existe un gran sub-registro y el registro existente está muy desordenado. Por estas y otras razones se sabe muy poco acerca de cómo ha evolucionado el cáncer en Guatemala. En 1,975 se creó el "Registro Nacional de Cáncer" que funciona por medio de la Liga Nacional Contra el Cáncer. Esta Liga a su vez fue creada en 1,953 con cooperación de entidades públicas y privadas teniendo como función el tratamiento del cáncer, así como también la detección y prevención. Para fines de tratamiento se creó en 1,958 al "Instituto de Cancerología" el cual funciona con fondos de la iniciativa privada y del sector público. Dicho Instituto acapara la mayor parte del presupuesto de la Liga Nacional Contra el Cáncer.

Hace aproximadamente dos años inició a laborar el Departamento de Prevención, Investigación, Educación en Salud (*PIENSA*) como dependencia de la Liga Nacional Contra el Cáncer. Hasta el momento es la única institución que se encuentra activa en lo que a prevención se refiere, desarrollando campañas tanto en la capital como en el interior del país con el fin de promover la prevención y detección temprana.

Los datos que se presentan a continuación provienen del Registro Nacional de Cáncer de la Liga Nacional Contra el Cáncer. Estos datos tienen la limitante que solo registran aquellos pacientes atendidos en el Hospital de Cancerología y en algunos hospitales del Ministerio de Salud Pública, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social y el Hospital Militar.

Los últimos datos corresponden al "Registro Nacional de Cáncer" 1,991-1,992. En 1,991 se reportaron 1,948 casos distribuidos así: 72.5% en mujeres y 27.5% en hombres. Para 1,992 habían 1,471 casos de los cuales 74% eran en mujeres y 26% en hombres.

Las cinco localizaciones más frecuentes en 1,991 para ambos sexos fueron: piel, estómago, ganglios linfáticos, huesos y articulaciones y tejido conjuntivo, y otros tejidos blandos. Para 1,992 los sitios eran los siguientes: piel, estómago, ganglios linfáticos, hígado y conductos biliares extrahepáticos. (18)

En 1,991 el cáncer más frecuente en la mujer era el del cuello uterino, y tres de las cinco localizaciones más frecuentes en la mujer estaban relacionadas al tracto reproductivo (cuello uterino, mama y ovario, Trompa

de Falopio y ligamento ancho). En ese mismo año, se registró el cáncer de piel como el más frecuente en hombres, seguido por el cáncer de estómago y luego el de próstata.

Con respecto al grupo etéreo, en 1,991 el 58% de los casos eran personas entre los 25 y 59 años y el 35% mayores de 60. Para 1,992 59% de los casos se encontraban entre los 25 y 59 años, y el 34% eran de 60 o más años.

En 1,991 22% de los casos no recibieron ningún tratamiento o se ignora cual fué. En 1,992 el 28% de los casos corrieron la misma suerte.

El cáncer es más frecuente en la ciudad capital, seguido de la región oriental donde en Chiquimula es la segunda causa de muerte.(6)

Tomado del "Programa Nacional de Prevención del Cáncer en Guatemala" publicado en 1,995 donde el registro es nacional se presentan los siguientes datos: la tasa de mortalidad por cáncer aumentó desde 1,940 hasta 1,970 en un 238%. Entre 1,985 y 1,990 la tasa ha promediado 33 por 100,000 hab. (33.34 en 1,986; 38.14 en 1,987; 33.74 en 1,990) lo que resultaría en un aumento del 370% en un periodo de cincuenta años. El cáncer constituye el 4.6% de la mortalidad total, con predominio en el Departamento de Guatemala con 9% seguido por el Oriente de la República con un 6%. El Altiplano muestra las menores tasas de mortalidad, donde Totonicapán tiene 6 por 100,000 hab..

Respecto al tipo de cáncer, el gástrico tiene la tasa de mortalidad más alta siendo de 6.77 por 100,000 hab., seguido por el del cuello uterino con 3.47 (se utilizó la población total como denominador).

El grupo etéreo más afectado, como era de esperarse son aquellos mayores de 65 años. El tipo de cáncer que predomina en este grupo es el gástrico seguido por el del cuello uterino y luego el de próstata. A esta edad son los hombres los que más fallecen por cáncer. Las neoplasias más frecuentes de acuerdo al grupo etéreo son: entre los 15-24 años la leucemia seguida por el cáncer gástrico. Entre 25-34 años el cáncer gástrico seguido por el del cuello uterino, descendiendo las leucemias al tercer lugar. Entre los 35-44 años la mortalidad por cáncer del cuello uterino sobrepasa las del cáncer gástrico. De los 45-54 años el de estómago vuelve al primer lugar seguido por el del cuello uterino apareciendo el de mama en tercer lugar.

Entre los 55 a 64 años la mortalidad por cáncer gástrico aumenta 2.5 veces hasta 43 por 100,000 hab. Seguido por el del cuello uterino con 20.1 por 100,000 hab. (19)

Abordaremos por separado las 5 neoplasias que tienen más impacto en el país y sobre las cuales podemos actuar. Encontramos entonces el cáncer de cérvix, estómago, glándula mamaria, pulmón, y colon y recto-sigmoide.

Según datos del departamento PIENSA el **cáncer del cérvix** es la neoplasia que tiene mayor mortalidad en la mujer. Para 1,994 representaba el 37% de todas las neoplasias reportadas por el Registro Nacional de Cáncer, el 50% de las neoplasias de la mujer y el 90% de las neoplasias del tracto femenino. El 63% de los casos de cáncer de cérvix ocurre en mujeres entre los 30 y 50 años. Con respecto a la distribución geográfica de la morbilidad el 55.45% de los casos se concentran en tres departamentos: Guatemala, Escuintla, e Izabal. La mayor parte de casos proviene del área urbana (67.14%). Sin embargo estos datos se deben tomar con cuidado ya que estos también reflejan el fenómeno de mayor cobertura que ocurre en el país para los grupos ubranos y ladinos y que probablemente no representan la epidemiología real de la enfermedad. La tasa de mortalidad para 1,990 era de 3.47 por 100,000 habitantes.(20) Los datos anteriores muestran el gran impacto que dicha neoplasia tiene sobre la población, sobre todo si tomamos en consideración que casi el 65% de los casos se presentan en mujeres que son parte de la Población Económicamente Activa (P.E.A.).

El **cáncer del estómago** es la primera causa de muerte por cáncer en Guatemala. De acuerdo al "Programa Nacional de Prevención del Cáncer en Guatemala" la tasa de mortalidad aumento drásticamente de 1,970 a 1,985 hasta llegar a un valor cercano a 9 x 100,000 hab. en 1,985 con 793 muertes en total. Geográficamente, los departamentos más afectados son Guatemala y los del área de Oriente. La magnitud del daño social de esta neoplasia es evidente desde el momento que se muestra en la primera casilla de las causas de muerte en el país.

Con respecto al **cáncer de la glándula mamaria** este ocupa el quinto lugar en mortalidad en ambos sexos y el tercero entre las mujeres. Para ambos sexos la tasa de mortalidad es de 1 x 100,000 hab. y se duplica si solo incluimos a la población femenina. La tasa de mortalidad aumenta con la edad hasta llegar a 12.6 x 100,000 hab. en el grupo etéreo de 65 años y más. Esta neoplasia además de ir en aumento tiene una alta letalidad por lo que es

de suma importancia su prevención.

La cuarta causa de mortalidad por cáncer en Guatemala corresponde al **cáncer de pulmón**. En 1,990 se registraron 127 muertes, dando una tasa de mortalidad específica de $1.38 \times 100,000$ hab.. El grupo etáreo más afectado es aquel por arriba de los 65 años donde la tasa llega a $22.5 \times 100,000$ hab., siendo casi diez veces mayor que la del grupo de 45 a 54 años. Geográficamente, esta neoplasia afecta sobretodo a la población del departamento de Guatemala, seguido por Zacapa, Santa Rosa, y Sacatepequez. De nuevo podemos ver como las tasa son mayores en aquellos departamentos con poblaciones concentradas en el área urbana. A pesar de que la incidencia en nuestro país es baja, según estudios epidemiológicos en países en vías de desarrollo, se esperaría que la misma fuera en aumento significativo. Influye en esta tendencia la práctica de fumar que aún es socialmente aceptada en nuestro medio, sin ninguna restricción.

Por último tenemos el **cáncer de colon y recto-sigmoides** el cual es característico de las poblaciones desarrolladas, siendo este muy común en países industrializados como Estados Unidos de Norteamérica. A nivel nacional dicha neoplasia ocupa el séptimo lugar como causa de muerte en ambos sexos; el quinto lugar para el sexo masculino, y el sexto para el femenino. Durante el año de 1,990 se reportaron 78 defunciones a causa de esta neoplasia, dando una tasa de mortalidad específica de $0.85 \times 100,000$ habs. la cual aumenta progresivamente conforme la edad. Respecto al grupo etáreo, aquel por arriba de los 65 años son los más afectados con una tasa de 15.40. Respecto al sexo, solo en aquellos casos por debajo de los 60 años el cáncer de colon es más frecuente en hombres. Como todas las demás neoplasias, esta es una cuya incidencia va en aumento por lo que se debe prestar atención a las medidas de prevención.

Como ya se mencionó anteriormente se calcula que mueren anualmente más de 4,000 personas por todos los tipos de cáncer. Es la tercera causa de muerte en personas mayores de treinta años.

LA PREVENCION DEL CANCER

En Guatemala cuando se habla de prevención se tiene la idea de que esto solo es valido en niños, y se piensa inmediatamente en vacunas. A pesar de que las vacunas han sido aceptadas por la población en general aún mueren un número considerable de niños antes de los cinco años donde se

supone el Programa Ampliado de Inmunizaciones (P.A.I.) debiera de tener su mayor impacto. Muchas de estas muertes se deben a enfermedades, como la diarrea, que están fuera del alcance del P.A.I. y para prevenir una de esas muertes hay que cambiar las condiciones socioeconómicas para mejorar las condiciones de vida.

El conocimiento de la prevención debe de ser divulgado por el personal de salud, el cual lejos de ser un ente preocupado por resolver el efecto, debe de actuar directamente sobre los factores causales de la enfermedad. Una vez conociendo los factores causales se puede prevenir la enfermedad. Niguna de las facultades de Medicina en el país, tanto la San Carlos como la Marroquin, imparten un curso de educación continúa acerca de la prevención. Hasta el momento el único material publicado acerca de la prevención en Guatemala proviene del Departamento PIENSA, donde el Dr. Ronaldo Luna publicó en Septiembre de 1,997 un documento titulado "Como y porqué prevenir el Cáncer en Guatemala". Respecto a las tesis, aún no hay ninguna que se encargue del tema de la prevención en adultos.

La prevención en adultos y jóvenes no solo se refiere al cáncer y la enfermedad crónica. Esta también debe de ir enfocada hacia los accidentes los cuales cobran un número considerable de víctimas en este grupo etáreo.

El concepto de que se puede modificar el riesgo de padecer cáncer se viene desarrollando desde décadas atras. Una de las formas de evitar una muerte de cáncer es previniéndolo: También se puede evitar la muerte por cáncer con su detección temprana y con un tratamiento exitoso, lo cual en nuestro medio es inusual. Sin embargo, tanto la detección como el tratamiento conllevan un trauma para el paciente y su entorno desde el momento que se le diagnostica la enfermedad.

Desde hace muchos años se vienen desarrollando estudios epidemiológicos donde se ha hecho evidente que ciertas conductas o hábitos van asociados con un aumento en la incidencia de cáncer. A estos estudios se han sumado estudios de laboratorio en los cuales se ha podido comprobar que determinadas substancias son carcinógenicas en animales. Estas conductas o hábitos que aumentan las posibilidades de padecer cáncer se les conoce como **factores de riesgo**. Un factor de riesgo no es mas que una característica que ha sido asociada con el aumento de la probabilidad de que exista daño o enfermedad subsecuente.

Conforme ha ido cambiando el estilo de vida en los países en vías de desarrollo como Guatemala, se ha visto que hemos ido adoptando conductas y patrones similares a aquellos que se dan en países desarrollados. Esto es más notorio en los estratos sociales medio y alto. Sin embargo, también en las clases bajas, las cuales no han gozado de ese cierto desarrollo, también se han adoptado patrones de los países desarrollados. Con la adopción de éstas conductas se inicia a ver, como se esperaba, que nuestra mortalidad tiene cierta similitud con la de países desarrollados. Es aquí donde se debe empezar a analizar los estudios epidemiológicos recientes, y de ser posible iniciar a cambiar conductas. Debe de quedar claro que no se trata de tomar medidas terapéuticas, solo modificar conductas con el fin de mejorar la esperanza de salud.

Puesto que el cáncer es multicausal, se abordaran a continuación los factores de riesgo y no el sitio específico de cáncer (ej. pulmón, mama, etc.).

Casi dos tercios de todos los cánceres se atribuyen a dos causas: *tabaco* y *dieta*. Si bien esto se sabe desde décadas atrás, poco o nada se ha hecho sobre estos dos factores de riesgo. Lo que ha cambiado con el desarrollo científico es el tamaño de la lista de factores de riesgo y el peso que cada uno de ellos tiene sobre el riesgo de padecer cáncer. Hace diez años, 1,988, las muertes por cáncer atribuidas a la dieta estaban entre el 40-60%, al tabaco se le atribuían 25-35%. (21) Actualmente con el resultado de estudios epidemiológicos, se le ha dado a cada factor de riesgo un peso o fuerza en la producción de cáncer.(22) En la tabla 2 se presentan los factores de riesgo con el peso atribuido. Nótese como diez años mas tarde el tabaco es ahora el carcinógeno al cual se le atribuyen más muertes.

Se sabe actualmente que siete de los catorce factores de riesgo son modificables por medio de acciones personales o cambios simples en el estilo de vida. Es hacia estos siete factores hacia donde se dirigen principalmente las acciones de prevención primaria.

TABLA 2.

FACTOR DE RIESGO	PORCENTAJE
Tabaco	30%
Dieta y obesidad	30%
Vida sedentaria	5%
Ocupacion	5%
Historia familiar	5%
Virus y microorganismos	5%
Factores de crecimiento perinatal	5%
Factor reproductivo	3%
Alcohol	3%
Situacion socioeconómica	3%
Contaminación ambiental	2%
Radiación ultravioleta e ionizante	2%
Procedimientos médicos	1%
Sal y otros aditivos	1%

Tomado del Harvard Report on Cancer Prevention, 1,996.

EL TABACO

El tabaco es el carcinógeno más conocido y al cual se le ha prestado más atención hasta el momento. En el mundo, se calcula que el tabaco es responsable de uno de cada siete casos de cáncer. Además, noventa de cada 100 casos de cáncer de pulmón (90%) son debidos al tabaco. En el mundo, 85% de los casos de cáncer de pulmón en hombre y 46% de los casos en mujeres están relacionados al tabaco. En los países en desarrollo la proporción es de 91% y 62% respectivamente (4).

El tabaco es la forma seca y preparada de la hoja de la *Nicotina tabacum*. La planta lleva este nombre en honor a Jean Nicot, quien promovió su importación y cultivo creyendo que tenía valor medicinal. Posselt y Reiman fueron los primeros en aislar la nicotina de las hojas en 1,828.(23)

El tabaco se puede consumir de dos formas. La forma inhalada, como el cigarro, la más común, y la no-inhalada como el tabaco de mascar la cual afortunadamente en nuestro país es poco usual. Los hombres que acompañaron a Colón al Nuevo Mundo fueron los primeros europeos que observaron fumar tabaco. En 1,913 se introdujo en Estados Unidos el primer

cigarro como lo conocemos ahora, antes de ese año la mayor parte del tabaco se consumía en pipa, cigarros hechos a mano por sus consumidores, o tabaco masticado. La combustión del tabaco genera casi 4,000 compuestos, de los cuales al menos 60 se sabe con certeza son carcinógenos, promotores de tumores e iniciadores de los mismos (23,24,25). El humo tiene dos fases, una gaseosa y una particulada. La composición del humo no solo depende de la calidad del tabaco, sino también de su densidad, longitud de la columna del tabaco, características del filtro y el papel y de la temperatura a la cual se quema el tabaco. La fase gaseosa tiene un gran número de sustancias tóxicas. El monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxido de nitrógeno, amoníaco, nitrosaminas volátiles, cianuro de hidrógeno, compuestos volátiles que contienen azufre, nitritos y otros compuestos con contenido de nitrógeno, hidrocarburos volátiles, alcoholes y aldehídos y cetonas (ej., acetaldehído, formaldehído y acroleína), son algunas de esas sustancias. Algunas de las sustancias mencionadas de último tienen potente acción como inhibidoras del movimiento ciliar.(23) En la fase particulada encontramos nicotina, agua, y alquitrán. El alquitrán es el principal componente del humo del tabaco y es el residuo de la sustracción de la nicotina y el agua que queda retenido en un filtro de fibra de vidrio. El alquitrán está compuesto principalmente de hidrocarburos policíclicos aromáticos entre los cuales existen varios carcinógenos.(26) La nicotina, que es lo que produce la adicción física al tabaco, se absorbe con rapidez suspendida en minúsculas partículas de alquitrán. La absorción pulmonar de la nicotina tiene casi la misma eficiencia que si se administrara por vía intravenosa, prueba de esto es que la nicotina alcanza el cerebro 8 segundos después de su inhalación.(23)

Aún se conoce muy poco acerca del efecto carcinogénico de la gran cantidad de componentes tóxicos que contiene el tabaco. Por medio de estudios epidemiológicos se ha podido llegar a elucidar cuales de estos compuestos son los que más efecto tienen y como ejercen el mismo. En los Estados Unidos ha ocurrido un cambio histológico en el cáncer de pulmón durante las últimas décadas. En 1,950 la relación entre los casos de adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas en varones era de 1:18, actualmente esta relación esta 1:1.2-1.4 respectivamente. Según Wynder y Muscat (27), existen dos factores los cuales pueden explicar este fenómeno. El primero es la disminución en el porcentaje de nicotina y alquitran que contiene el tabaco de los cigarros. En 1,955 el contenido de nicotina y alquitran era de 2.7 y 38 mgs. lo cual disminuyó a 1.0 y 13.5 mgs. en 1,993, respectivamente. El otro factor es la reducción de la emisión del humo relacionado a los cambios en la composición del tabaco del cigarro y la

aceptación general de los cigarros con filtro. La alteración del humo del tabaco en los cigarros "suaves" ("light") puede estar asociado con el aumento de riesgo de padecer adenocarcinoma de pulmón. Para esto se han postulado dos hipótesis que expliquen el aumento de la incidencia del adenocarcinoma respecto al carcinoma de células escamosas. Uno de estos conceptos sugiere como causa de adenocarcinoma de pulmón las *nitrosaminas N-carcinogénicas*, organo específicas, formadas durante la nitrosación de la nicotina y otros alcaloides menores durante el procesamiento del tabaco y el fumar. La nitrosación no es mas que la conversión de la nicotina a un compuesto nitroso. Los fumadores de cigarrillos "suaves", cigarros de bajo rendimiento, para satisfacer su necesidad de nicotina fuman con más intensidad, dando hasta 5 inhalaciones o "jalones"/min, llegando a volúmenes inspirados hasta de 55 ml. Los fumadores de este tipo de cigarros tienden a inhalar con más fuerza. A consecuencia de esto, el tejido pulmonar periférico queda expuesto a dosis mayores de humo, incluyendo *hidrocarburos aromáticos polinucleares* y nitrosaminas tabaco-específicas carcinogénicas como la *4-(metilnitrosamina)-1-(3-pyridil)-1-butanona* (NNK). Por estudios en animales se ha comprobado que el NNK induce adenocarcinoma además de ser un carcinogénico sistémico.(27)

Otra posible explicación a este fenómeno es la "hipótesis del carcinógeno aéreo" la cual sugiere que por la disminución del contenido de alquitran en el cigarrillo ha llevado a los fumadores a aumentar el volumen de las inhalaciones. Esto tendría como consecuencia que las partículas inhaladas van a entrar con más velocidad y por la fuerza de la inhalación los alveolos se expandieran mas, saturandose rápidamente de nicotina. Tanto el tejido alveolar como las ramas bronquiales secundarias y terciarias carecen de epitelio ciliado y células secretoras de moco las cuales si están presentes en las ramas primarias. Esta diferencia hace más susceptible al tejido alveolar y las ramas bronquiales secundarias y terciarias a los efectos carcinogénicos del humo del tabaco. En los fumadores de puros y pipa es más frecuente el carcinoma de células escamosas que deriva de las ramas bronquiales mayores. Este dato favorece la idea de que el inhalar con más fuerza el humo del tabaco puede ser causa de adenocarcinoma en el tejido pulmonar distante, ya que tanto los fumadores de pipa como de puros no exponen dicho tejido al humo del tabaco. (27)

Hasta el momento solo se han descrito los efectos que tiene el tabaco para producir cáncer del pulmón. Sin embargo los efectos carcinogénicos del tabaco son muchos. En la tabla 3 se presenta una lista de las causas de

muerte y su asociación epidemiológica establecida con el tabaco.

TABLA 3.
Tabaco y causa de muerte.

CATEGORIA	CAUSA DE MUERTE
A	Cáncer de Pulmón
	Cáncer de la laringe
	Cáncer del esófago
	Cáncer de la cavidad oral (faringe)
	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Cronica
	Enfermedad Vascular Periférica
B	Cáncer del Cervix
	Cáncer de la vejiga
	Leucemia (Mieloide)
	Muerte Perinatal
	Aneurisma Aórtico
	Enfermedad Cardíaca Coronaria
	Accidente Cerebro Vascular
C	Cáncer del páncreas
	Cáncer del riñón
	Cáncer del recto
	Cáncer del Colon
	Cáncer del estomago
	Cáncer del hígado
	<i>Úlcera Gástrica</i>
	<i>Úlcera Duodenal</i>
	Síndrome Muerte Súbita Infantil
	<i>Neumonía</i>
	Cor Pulmonale
D	Cirrosis hepática
	Alcoholismo
	Envenenamiento
	Suicidio
E	Cáncer del endometrio
	Parkinson
	Colitis Ulcerativa

A. Enfermedades para las cuales se ha establecido una firme asociación causal, y fumar es considerado la causa única, mayor. B. Enfermedades para las cuales se ha establecido firmemente una asociación causal directa, pero el cigarrillo es solo una de las causas conocidas. C. Enfermedades en las cuales los fumadores muestran mayor incidencia que los no-fumadores, pero la naturaleza causal de la

asociación no ha sido claramente elucidada. D. Causa de muerte en la cual se ha observado un exceso de mortalidad en los fumadores, pero la asociación se atribuye a confusión. E. Enfermedades para las cuales estudios epidemiológicos han encontrado consistentemente incidencia de muerte mas baja en fumadores que en no-fumadores. **Negritas:** Sitios de enfermedad neoplásica asociados ahora con fumar cigarrillo. *Italicas:* Asociación causal considerada altamente probable.

Tomado de Shoplund D. Tobacco Use and its Contribution to Early Cancer Mortality with a Special Emphasis on Cigarette Smoking. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):131-141 (1,995).

Para cada uno de los sitios mencionados en la tabla el tabaco ha tenido un efecto en producir la muerte y en cuatro de los sitios es el único y más importante agente causal de la muerte. De todas maneras, el porcentaje de muerte en fumadores comparado con el de no-fumadores, es mayor para fumadores en cada uno de los sitios mencionados en la tabla.

Los fumadores son particularmente susceptibles a desarrollar cáncer en las vías respiratorias y esto es reflejo de que son estos sitios los que están expuestos directamente al humo del tabaco. Aún entre fumadores, el riesgo de padecer cáncer aumenta conforme aumenta la dosis de humo de cigarro inhalado, medido por el número de cigarrillos consumidos al día, la duración en años del hábito (28,29), la profundidad de las inhalaciones, edad en la cual inicio a fumar, y el contenido de alquitrán en la marca utilizada (25,28,29,30,31,32). Conforme aumenta el número de cigarrillos, aumenta el riesgo de morir de cáncer.

Con el desarrollo del cigarrillo, las mayores empresas productoras introdujeron técnicas masivas de mercadeo y publicidad que aumentaron substancialmente la demanda de los consumidores. En Estados Unidos se gastan anualmente 2.5 billones de dolares en publicidad para el consumo de tabaco. La mayor parte de este presupuesto se dirige hacia los jovenes, producto de esto es que el 90% de los fumadores inician en el habito en sus quince años.(33) En Estados Unidos se estudió el patrón de consumo de cigarro desde su introducción hasta 1,990. Desde su introducción el consumo fué en aumento. En 1,950 se publicó el primer estudio epidemiológico a gran escala el cual ya establecía una fuerte asociación entre el cigarrillo y el cáncer de pulmón. A partir de entonces el consumo de cigarro ha venido en un lento pero continuo descenso. A pesar de que cada vez hay menos fumadores, en las mujeres aún es un problema bastante serio. A partir de 1,920 y principios de la década de los treinta, las campañas publicitarias iniciaron a dirigir sus esfuerzos hacia el sexo femenino, convirtiendo así en una práctica socialmente aceptada el que una mujer fume.(34) Esto ha tenido un gran impacto ya que según las estadísticas actualmente en las mujeres

norteamericanas es más frecuente el cáncer del pulmón que el de mama (2).

En la mujer además de ser un carcinógeno potente, se vuelve un problema más serio cuando es una madre fumadora. Es muy raro que una mujer embarazada deje de fumar, ya que es adicta a la nicotina. Esto le va a ocasionar problemas serios como:(35)

- muerte prenatal,
- bajo peso al nacer,
- partos prematuros,
- mayor riesgo de aborto,
- retardo en el crecimiento de las extremidades del feto.

Por aparte, los niños hijos de padres fumadores los cuales resulta expuestos al humo de tabaco ambiental han mostrado:(35)

- mas hospitalizaciones,
- mas casos de neumonía y enfermedad respiratoria aguda,
- mayor frecuencia y severidad de ataques de asma,
- mas casos de síndrome de muerte súbita infantil,
- mas infecciones del oído medio,
- mas timpanostomías,
- mas amigdalectomías,
- lesiones y muertes por quemaduras causadas por materiales del cigarro.

Además, hay más casos nuevos de asma diagnosticados en hijos de padres fumadores. Sin embargo la confirmación entre la asociación entre el humo del tabaco ambiental y la causalidad del asma aún queda pendiente.

Las campañas publicitarias definitivamente han jugado un papel determinante en el número de fumadores, y si bien este número ha descendido en Estados Unidos, en muchos países en vías de desarrollo el número de fumadores ha sobrepasado los picos que presento norteamérica recién se introdujo el cigarro. Con esto deberíamos esperar un aumento en la morbimortalidad debida al tabaco.(16) De los estudiantes de secundaria 19% fuman regularmente y entre los 18 y 24 años ya fuman el 26%.(6) En Guatemala los únicos datos que existen provienen de una encuesta realizada a nivel nacional por la "Comisión Nacional Contra el Tabaquismo". Según estos datos de los 7,298 encuestados 26.7% eran fumadores. El porcentaje de hombres adictos fue de 37.8% y mujeres el 17.7%. El 80% de los fumadores consumían menos de 10 cigarrillos al día y el 70% iniciaron el tabaquismo antes de los 20 años.

El daño al tracto respiratorio es irreversible. Aquellas personas que fumaron menos de veinte años, luego de 10 años sin fumar van a tener casi las mismas probabilidades de cáncer que una persona que nunca fumó. Esto no es cierto para aquellos que fumaron por más de veinte años, ya que sin importar los años sin fumar, siempre tendrán riesgo más elevado de padecer cáncer.(36)

En el pasado no existía mucha evidencia para ligar el humo ambiental del tabaco con el cáncer. Sin embargo con estudios epidemiológicos en fumadores pasivos (solo expuestos al humo de fumadores) o aquellos que fuman muy ocasionalmente se pudo establecer esta asociación. Los datos son tan fuertes que la Asociación de Protección Ambiental de los Estados Unidos nombró el humo de tabaco ambiental como del grupo A (conocido carcinógeno humano), siendo el único agente el cual aumenta el riesgo de padecer cáncer en los niveles que se encuentra en el ambiente.(36) Entre 3,000 y 6,000 casos de cáncer al año se le atribuyen al humo de tabaco ambiental.

Sin duda alguna, en lo que la literatura mundial concuerda es en el número de cigarrillos que es aceptable fumar al día: **cero**.

DIETA Y OBESIDAD

OBESIDAD

La obesidad se define según el diccionario médico Dorland's como "el aumento del peso corporal por encima de las limitaciones de los requerimientos físicos y esqueléticos, como resultado del acumulo excesivo de grasa en el cuerpo.". La causa más frecuente de obesidad es el consumo desmesurado de comida, sobrepasando el gasto calórico. La obesidad resulta de la interacción de muchos factores como la herencia (biológica y cultural), estado de salud, metabolismo basal, actividad física, raza, y sobre todo la dieta. Por lo general una persona obesa tiene una mala dieta. Debido a los factores antes mencionados el contenido de grasa del cuerpo y por ende la obesidad, pueden cambiar con el tiempo. La actividad física también es otro factor muy importante ya que tiene que haber un balance entre el consumo y

gasto de energía para evitar el acumulo de grasa.

En un estudio realizado de 1,959 a 1,972 por la Sociedad Americana del Cáncer con 750,000 americanos se recolectó información acerca del peso corporal, consumo de cigarrillos, y mortalidad por cáncer. Se encontro que aquellos hombres y mujeres que tenían 40% sobrepeso del promedio tenían 33% mas riesgo de padecer cáncer, y las mujeres 55% mas riesgo.

A pesar de que la relación entre la grasa de la dieta y los cánceres-hormono dependientes aún no es absoluta, ya se tienen varias evidencias de su asociación. Se ha dicho que la obesidad es riesgo de cáncer de mama solo en mujeres postmenopáusicas.(37) Sin embargo, ya hay varios estudios donde correlacionan la obesidad y el desarrollo a edades tempranas con el cáncer de mama. Un consumo excesivo de calorías totales comparado con el gasto energético diario lleva a la obesidad. Este consumo excesivo de calorías durante la niñez predispone a las niñas a una menarquia temprana, lo cual se sabe es uno de los riesgos para cáncer de mama, así como la obesidad un factor de riesgo importante para cáncer del endometrio.(16) Existe fuerte evidencia acerca de que la restricción del crecimiento por medio de la restricción del consumo de calorías disminuye la incidencia de cáncer de mama.(37) El efecto de la restricción de energía ha sido comprobado en animales. El mecanismo de acción de dichas restricciones se cree que funciona retardando la edad de la menarquia (38), que como ya se mencionó, cuando es temprana es factor de riesgo para cáncer de mama. Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama disminuye del 10 al 20% por cada año que se retrasa la menarquia.(16)

Como sabemos, los estrógenos han sido implicados en el cáncer del tejido reproductivo y mama. El rol que juega la obesidad en estos tipos de cánceres se debe a que el tejido adiposo es capaz de convertir androstenediona (hormona secretada por la glándula adrenal) a estrona, que es una forma de estrógeno (16,22). Los estrógenos son un importante factor de crecimiento para las células del tejido reproductivo y mama favoreciendo de esta manera la probabilidad de daño o error genético debido al mayor número de divisiones celulares.

En un estudio realizado por DeFronzo y colaboradores (22) se encontró una disminución en la sensibilidad a la insulina del 30% al 40% en aquellas personas que se encontraban 35- 40% sobre su peso ideal. Como mecanismo compensatorio el cuerpo secreta mas insulina, hiperinsulinemia.

Se sabe que la insulina y el factor de crecimiento **insulin-like** (insulin-like growth factor, **IGF**) están asociados a la proliferación y desarrollo celular. El IGF es una familia de proteínas compuestas por dos ligandinas, **IGF-I** e **IGF-II**, dos receptores (**IGFR-1** y **IGFR-2**), y por lo menos seis proteínas de unión (**IGFBPs-1** hasta la **-6**). Este ha sido ligado a la carcinogénesis de la próstata. Se han encontrado diferentes niveles de expresión de los componentes del IGF en los tejidos de la próstata con cáncer. Así también niveles plasmáticos elevados de ligandinas IGF y algunos IGFBPs en pacientes con cáncer de próstata. Hasta el momento la evidencia sugiere la importancia del sistema del factor de crecimiento en la biología, pronóstico, y tratamiento del cáncer de próstata, sin embargo aún queda por confirmar.(39) Este factor también favorece la proliferación celular de la mucosa del epitelio colónico. De esta manera se cree que la obesidad y el exceso de insulina juegan un papel en el desarrollo de cáncer del colon.

DIETA

El peso de la dieta como factor de riesgo en la producción de cáncer ha ido cambiando conforme se tiene mas evidencia. Así Doll y Petto publicaron en 1,981 un resumen de las causas de cáncer donde le atribuían a la dieta hasta el 70% de las muertes prevenibles por cáncer (40). En 1,988 se le atribuían a la dieta del 40% al 60% de las muertes de cáncer.(21) Ya en 1,994 el rango había cambiado bastante encontrandose entre 20-42% con un promedio estimado en 32%.(41) El último dato disponible proviene del Reporte de Harvard publicado en 1,997 en el cual se le da un peso de 30% sobre el riesgo de padecer cáncer.(22)

Muchas personas aún tienen la creencia de que el término **dieta** se refiere a aquel régimen estricto de alimentos que se lleva para reducir el peso. La palabra **dieta** viene del griego *diaita* que significa "modo de vida" y se define según el diccionario Dorland's como "la ración habitual de comida y bebida ingerida por cualquier persona día a día, particularmente aquella específicamente planeada para llenar ciertos requerimientos individuales, e incluyendo y excluyendo ciertos tipos de comida." (1)

Se ha encontrado una relación causal entre la dieta y las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal -colon, recto, estómago- así como enfermedades crónicas como infarto agudo del miocardio, accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, e hipertensión arterial. Sin embargo

también existen datos que evidencian una relación entre la dieta y el cáncer de mama, próstata, pulmón, ovario, y endometrio.

En la dieta se encuentran nutrientes que aumentan las probabilidades de padecer cáncer así como nutrientes que ejercen un efecto protector y disminuyen esa probabilidad.

NUTRIENTES CARCINOGENICOS

Dos contenidos de la dieta son los que mas llaman la atención como carcinogénicos, la *grasa animal* y el consumo excesivo de alcohol. El alcohol se abordará por aparte como otro factor de riesgo.

La carne, cerdo, pollo y pescado contienen alrededor del 20% de proteínas por peso. Cuando se utiliza el término carne por lo general se refiere a aquella derivada del ganado vacuno, las carnes rojas. Este es un término ambiguo, en este estudio lo utilizaremos para nombrar las carnes rojas. El contenido de grasa de la carne, cerdo, y pescado puede ir desde cantidades tan bajas de 4% en algunos pescados, hasta 40% de grasa por peso en el ganado vacuno doméstico alimentado con concentrados. Del total de los ácidos grasos de la carne, el 40-50% corresponde a ácidos grasos saturados.(9) El cerdo contiene un poco menos, aproximadamente el 35% de ácidos grasos saturados. La grasa derivada del pescado contiene 20-25% de ácidos grasos saturados. Sin embargo la carne y el cerdo contienen niveles bajos de vitamina B₆, hierro y zinc.

Respecto al huevo, este es una fuente moderada de proteínas y grasas, la yema es muy rica en colesterol.

El consumo de carne y cerdo es bajo en la mayor parte de países del Africa, India, y otros países asiáticos donde el nivel socioeconómico es bajo. Donde más se consume carne es en Dinamarca, donde la carne contribuye al 24% de la energía total. En Australia, Nueva Zelandia, Argentina, y Bermuda, la carne provee aproximadamente el 20% de la energía total.(9) Como regla general, el consumo de carne aumenta conforme aumenta el nivel económico.

Las siguientes sustancias son conocidas o se presume son carcinógenos presentes en la dieta: **aflatoxinas** (presente en alimentos descompuestos), **aminas heterocíclicas** (presentes en carnes cocidas a temperaturas elevadas),

compuestos N-nitrosos (presentes en alimentos podridos, proteínas dietéticas y posiblemente generados de manera endógena); e **hidrocarburos aromáticos policíclicos** (productos de la combustión y encontrados en la comida cocida y cerveza oscura).(9)

Existe evidencia suficiente para ligar una dieta con un alto contenido de *grasa animal* al cáncer de colon, mama, próstata, hígado, y páncreas. Además de ser causa de cáncer, la grasa de la dieta ha sido íntimamente relacionada al desarrollo de enfermedad crónica como infarto agudo del miocardio, arteriosclerosis, enfermedad cerebrovascular, e hipertensión. La evidencia de los efectos de la grasa sobre la salud derivan tanto de estudios epidemiológicos como de ensayos de laboratorio.

Estudios en poblaciones vegetarianas como los "Adventistas del Séptimo Día" evidencian que la incidencia de cáncer de mama y colon es menor en estas poblaciones que en aquellas que consumen grasa animal. (9,22)

Entre los hallazgos de laboratorio se encuentra que una dieta alta en grasa aumenta los tumores de mama en ratones.(21) En ratones en los cuales se indujo cáncer por medio de un carcinógeno químico hubo un aumento significativo tanto en el número de tumores como en la frecuencia de los mismos en aquellos ratones que se sometieron a una dieta alta en grasa (35% de grasa de ganado vacuno).(21) También en roedores, se demostró que la dieta alta en grasa saturada induce inflamación y lisis superficial del epitelio colónico seguido de una regeneración celular compensatoria.(16) Posiblemente sea en este aumento de la división celular que la grasa ejerza su efecto carcinogénico.

Sin duda alguna los estudios se inclinan más al **consumo de grasa animal** como el mayor factor de riesgo de padecer cáncer.

NUTRIENTES PROTECTORES

Existe gran cantidad de evidencia científica que indica que los vegetales y las frutas disminuyen el riesgo de padecer cáncer. Block (42) en una revisión de 156 estudios notó una incidencia menor de cáncer de colon y otras malignidades (cervix, ovario, pulmón, esófago, laringe, cavidad oral, mama, vejiga, y estómago) en aquellas personas que consumían frutas y verduras con mayor frecuencia que aquellas que no lo hacían. En 1,978

Michael Sporn, profesor de farmacología y medicina en la Universidad de Dartmouth, introdujo el término *quimioprevención*. La quimioprevención no es más que la búsqueda de compuestos naturales y sintéticos para intervenir los estadios tempranos de los estados precancerosos de la carcinogénesis. (43) Se han encontrado, por medio de estudios epidemiológicos y de laboratorio, cientos de sustancias que tienen efectos quimiopreventivos. Los agentes quimiopreventivos no deben de ser tóxicos y estar libres de efectos adversos, ya que serán administrados a personas sanas.

El mecanismo de acción por el cual los vegetales y las frutas, así como algunos granos enteros, ejercen su efecto protector aún es motivo de mucha investigación. Kohlmeir y colaboradores (44) proponen que los componentes anticarcinogénicos de la dieta actúan por diversos mecanismos. Según Kohlmeir, ciertas sustancias en la dieta funcionan como *antimutágenos*, ya sea como *bioantimutágenos* o como *desmutágenos*. Existen también agentes que funcionan luego de que se ha iniciado la formación del tumor y estos se conocen como *supresores del crecimiento tumoral*.

La tabla 4 muestra un listado de anticarcinógenos presentes en la dieta con sus mecanismos de acción propuestos.

ANTIMUTÁGENOS

Aquellas sustancias que bloquean la mutagénesis antes que se desarrolle el tumor se conocen como *antimutágenos*. Estos a su vez se clasifican en dos grupos: *bioantimutágenos* y *desmutágenos*. El primer grupo actúa a nivel del ADN y el segundo afecta directamente el material genético.

Bioantimutágenos.

Estas sustancias naturales reducen la producción de ADN mutado actuando ya sea sobre el proceso de replicación o de reparación. Dichos compuestos actúan luego de que se ha formado el complejo de inducción de ADN pero antes de que la lesión quede fijada en una mutación. Adicionalmente a esta actividad antimutagénica estos agentes muestran capacidad genotóxica bajo ciertas condiciones de prueba.

TABLA 4.
Mecanismo de Acción de los Anticarcinógenos en la Dieta.

Compuesto	Bio-Antimutágeno	Desmutágeno			Antioxidante	Supresor Crecimiento de tumor
		Inactivador Químico directo	Modulador Enzimático	"Barredor" por unión		
Acido Ascórbico (Vit C)	-	-	X	-	X	X
B.H.A.	-	-	X	-	X	-
Calcio (con Vit. D)	-	X	-	-	-	X
Carotenos (β-caroteno)	-	-	-	-	X	X
Acido Linoleico Conjugado	-	-	-	-	-	X
Coumarin	-	-	X	-	-	-
Ditioliones	-	-	X	-	-	-
Fibra dietética	-	-	-	X	-	-
Flavonoides	-	-	X	-	X	X
Acido Fólico	-	-	-	-	-	X
Gensiana	-	-	X	-	X	X
Indoles	-	-	X	-	-	X
Inositol	-	-	-	-	X	-
Isotiocianatos	-	-	X	-	-	X
Ligninas	-	-	-	-	X	-
Acidos Grasos Omega-3	-	-	-	-	-	X
Compuestos Organosulfurados	-	-	X	-	X	X
Fenólicos	X	-	X	-	X	X
Fitatos	-	-	-	-	X	-
Fitoestrógenos	-	-	?	-	?	X
Porfirinas	-	-	-	X	X	X
Inhibidores de las Proteasas	-	-	-	-	-	X
Retinoides	-	-	-	-	-	X
Saponins	-	-	-	-	-	X
Selenio	-	-	-	-	X	X
Terpenoids	-	-	X	-	-	-
Tocoferol (Vit. E)	-	X	-	-	X	-
Vanilina	X	-	-	-	-	-

Tomado de Kohlmeir L, et al. Dietary Modifiers of Carcinogenesis. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):177-184 (1,995)

Desmutágenos.

Este grupo de sustancias incluye a todas aquellas que interfieren en los procesos mutagénicos por mecanismos aparte de la replicación o reparación de ADN. Actualmente se conocen más desmutágenos que bioantimutágenos. Estas sustancias ejercen su efecto sin afectar el material genético. Como veremos actúan de diferente manera, sin embargo el efecto final siempre será el mismo: reducción del nivel de ADN alterado en la célula. A continuación se mencionan a grandes rasgos algunos de los mecanismos de acción específicos de algunos antimutágenos.

- Inactivadores químicos e inductores enzimáticos. Estos previenen la formación de mutágenos y/o la activación de los mismos a formas más potentes. Los inactivadores químicos actúan directamente inhibiendo la formación de compuestos carcinogénicos activos, como la formación de nitrosaminas provenientes de nitritos en el estómago. Los moduladores enzimáticos actúan induciendo las enzimas de la fase I o fase II, o alterando el balance de la actividad enzimática. Compuestos en una gran variedad de plantas, particularmente aquellos en la familia de los coles (*Crucíferas*), son potentes inductores de las enzimas de la fase II.(9) Los extractos de ajo y sus compuestos aumentan la actividad de la *glutación S-transferasa* la cual como ya se mencionó es una enzima detoxificante de la fase II.
- Barredores (*No-O₂*). Estos "barredores" de mutágenos se unen al mutágeno para evitar que este reaccione con el ADN. El mutágeno por lo general permanece intacto durante el proceso. La *clorofilina*, in vitro, inhibe la capacidad mutagénica de una serie de mezclas dietéticas. La clorofilina resulta de la hidrólisis alcalina de la clorofila la cual es una porfirina que contiene magnesio y se encuentra en todos los organismos fotosintéticos. También se ha demostrado que la clorofilina se une a los compuestos policíclicos bloqueando el potencial mitogénico de estos últimos.
- Antioxidantes y Barredores de radicales libres. La labor de los antioxidantes se ejerce a través de la donación de electrones libres a complejos de oxígeno inestables (radicales libres) generados por procesos endógenos o como resultado de la radiación o exposición química. Esta propiedad protege contra el cáncer de varias maneras. A los oxidantes se les atribuye la estimulación de la división celular, por lo tanto los

antioxidantes llevarán a la disminución del grado de mutación. De esta manera los antioxidantes muestran actividad anti-promocional como antimutagénica. Por otra parte los antioxidantes colaboran en la manutención de la integridad física de la membrana celular. En particular los *fitoquímicos* (químicos de origen vegetal) aumentan los niveles celulares de glutatión, glutatión transferasa, y glucuronil transferasa, para facilitar la conversión de oxidantes y electrófilos reactivos en metabolitos inofensivos y desechables.(9) La vitamina C y los carotenos poseen actividad inmuno-estimuladora, quizás en parte por sus propiedades como antioxidantes. La vitamina C (ácido ascórbico) es un ejemplo de un antioxidante hidrosoluble extracelular el cual aparte de ser antioxidante funciona también preservando la acción de otros antioxidantes como la vitamina E. Los carotenos (ej., β -caroteno, licopene) son ejemplos de antioxidantes lipídicos. Es importante que los antioxidantes funcionan tanto sobre mutágenos endógenos como exógenos.

SUPRESORES DEL CRECIMIENTO TUMORAL

Estas sustancias ejercen su efecto en los procesos tardíos de la carcinogénesis. Las sustancias supresoras del crecimiento tumoral interfieren en la etapa de la promoción o con la habilidad del tumor de crecer e invadir tejidos vecinos. Ejemplos de estas sustancias son la soya, frijol (blanco, colorado, negro), y otros vegetales los cuales contienen inhibidores de la proteasa. La proteasa es utilizada por la célula cancerígena en varias formas. Participa en el daño a la matriz extracelular, migración celular, e invasión o metastasis hacia sitios distantes. Otros ejemplos de supresores del crecimiento celular son los *fitoestrógenos* y el *aceite de ajo*. Los fitoestrógenos se unen a los receptores estrogénicos evitando la unión de estrógenos más potentes que estimulen el crecimiento celular.

Ya está comprobado en varios estudios epidemiológicos, algunos de laboratorio, el efecto protector de la dieta. Así los tumores de mama, particularmente en roedores y ratones, parecen reducirse luego de agregarle a la dieta de 5 al 20%, por peso, de repollo.(21) Existe fuerte evidencia de que un fitoquímico en las frutas y vegetales, posiblemente β -caroteno, ejerce un efecto protector contra el cáncer de pulmón.(22,45) También se ha encontrado efecto protector de los vegetales sobre el cáncer de mama y colon.

Respecto al aceite de oliva, se ha observado que aquellas mujeres que consumen más de una onza de aceite de oliva pueden reducir el riesgo de

cáncer de mama hasta en un 25%. Según Trichopoulos esto sugiere que el tipo de grasa que consume la mujer puede influir en la probabilidad de desarrollar cáncer de mama. Estudios en animales de laboratorio muestran que el aceite de oliva no predispone al desarrollo de tumores inducidos químicamente.

Según los datos colectivos, la dieta juega un papel determinante en la causa y prevención del cáncer, y si a esto sumamos la influencia de la dieta sobre la enfermedad crónica, se puede recomendar libremente el consumo diario de fruta y vegetales y la baja ingesta de carnes rojas.

VIDA SEDENTARIA

Se entiende por vida sedentaria aquel tipo de vida con poco movimiento o agitación. Aquella persona que lleva una vida sedentaria no realiza ningún tipo de ejercicio y permanece la mayor parte del tiempo postrada. En los Estados Unidos se calcula que más del 60% de los adultos no alcanzan el nivel recomendado de actividad física y que casi la mitad de la población entre los 12 y 21 años no son vigorosamente activos de acuerdo a las bases regulares. Se calcula que las mujeres son físicamente menos activas que los hombres.(46)

Ultimamente se ha estado recomendando realizar actividad física regularmente. El ejercicio no solo ayuda a reducir el sobrepeso, sino también tiene efecto protector ante la enfermedad crónica y el cáncer. A pesar de que estas recomendaciones derivan del efecto benéfico del ejercicio sobre la enfermedad cardiovascular, en la última década se ha encontrado suficiente evidencia de que el ejercicio disminuye el riesgo de padecer cáncer.

Las malignidades del colon y recto, mama, y próstata han sido ligadas a niveles bajos de actividad física. La actividad física regular durante la niñez y la adolescencia también parece disminuir el crecimiento excesivo y evita la menarquia temprana, dos factores que como ya mencionamos aumentan el riesgo de padecer cáncer.

La evidencia del efecto protector del ejercicio regular sobre el cáncer de colon es mucha. En el estudio publicado por Doll y Peto en 1,981 la mortalidad por cáncer de colon atribuida a la dieta era del 90%. Actualmente dicha cifra disminuyó notablemente al ver el efecto que tiene el ejercicio

52

sobre dicha patología.(47) Se pudo observar como la incidencia de cáncer de colon era menor en aquellas personas que laboraban en trabajos que requerían mayor actividad física. Según el Reporte de Harvard, se cree que la actividad física ejerce su efecto protector por dos mecanismos. Primero, la actividad física aumenta el tránsito intestinal, disminuyendo de esta manera el tiempo de contacto entre el epitelio intestinal y los carcinogénicos que circulan en el lumen del mismo. Segundo, el ejercicio disminuye los niveles sanguíneos de azúcar e insulina, y como ya se mencionó anteriormente la insulina tiene efectos promotores de crecimiento celular.

A pesar de que no se ha establecido bien cuanta actividad física es necesaria para obtener este efecto protector, entre más actividad se realice, mayores posibilidades hay de obtener el beneficio.

Con respecto al efecto protector del ejercicio sobre el riesgo de padecer cáncer de mama se cree que este actúa retardando la menarquia y el inicio de los ciclos ovulatorios regulares.(22,48) Se sabe que la falta de actividad física lleva al desarrollo y mantenimiento del exceso de peso corporal y ya se ha establecido el riesgo de padecer cáncer que conlleva la obesidad. Además se han encontrado niveles más altos de estrógenos en mujeres que no realizan actividad física que aquellas que sí la realizan.(49)

Respecto al cáncer de próstata aún queda mucho por investigar, sin embargo, como el cáncer de mama, esta es una neoplasia maligna hormono-dependiente y es probable que el ejercicio también ejerza algún efecto protector.

Por el momento con la evidencia existente se justifica el desarrollo de una actividad física de variable intensidad.

OCUPACION

La ocupación corresponde al 5% de riesgo de padecer cáncer.

En los países desarrollados, hace varias décadas, los dueños de los medios de producción solo les preocupaba el producto final y no le prestaban ninguna atención a las condiciones de trabajo. A partir de la II Guerra Mundial se principio a prestar atención a los efectos nocivos que podía tener el área de trabajo. Conforme fué cambiando el sistema y el conocimiento se

53

observó que existían en el área de trabajo una gran cantidad de sustancias tóxicas, que incluían carcinogénicos. En una revisión realizada por la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) se publicó que la mayor parte de las exposiciones que se sabían eran causantes de cáncer, habían ocurrido en el área de trabajo.(50)

Se estima que menos del 5% (y hasta el 15%) de los cánceres en hombres y 1% (no más de 5%) de los cánceres en mujeres pueden ser atribuidos a factores ocupacionales.(41)

Si bien es cierto que estos datos corresponden a países desarrollados, conforme los países tercermundistas se industrializan poco a poco, se puede empezar a tener la misma posibilidad de exposición a agentes carcinogénicos en el trabajo.

Cada año la IARC se reúne para llegar, en base al conocimiento epidemiológico y científico, a un consenso acerca de cuales sustancias se consideran carcinogénicas y cual es su fuerza de asociación. De acuerdo a su potencial carcinogénico las sustancias se designan así:

- Grupo 1: carcinogénico en humanos
- Grupo 2a: probablemente carcinogénico en humanos.
- Grupo 2b: posiblemente carcinogénico en humanos.
- Grupo 3: no clasificado respecto a su efecto carcinogénico en humanos.
- Grupo 4: probablemente no carcinogénico en humanos

El grupo 1 es aquel en el que ya existe suficiente evidencia epidemiológica y de laboratorio de que es carcinogénico. El grupo 2a indica que la información es limitada en lo que respecta a humanos, pero hay suficiente evidencia de su efecto carcinogénico en animales. En el grupo 2b la evidencia es limitada para ambos, pero también puede ser inadecuada en humanos y suficiente en animales. El grupo 4 indica que no es carcinogénico ni en animales ni en humanos. Aquellas otras exposiciones caen en el grupo 3.(22)

Tomado del Reporte de Harvard, la tabla 5 muestra los carcinógenos humanos según la IARC.

TABLA 5.

SUSTANCIA O PROCESO	SITIO (S) DE CANCER
Producción de aluminio	Pulmón, Vejiga
4-Aminofenil	Vejiga
Arsénico y ciertos compuestos con Arsénico	Pulmón, piel
Asbestos	Tracto gastrointestinal, pulmón, laringe. Mesotelioma de la pleura y peritonéo.
Producción de auramina	Vejiga
Benzeno	SHL (a)
Benzidina	Vejiga
Berilio y compuestos de berilio	Pulmón
Bis(clorometil)eter y cloro metil eter.	Pulmón
Producción y reparación de calzado	Cavidad nasal
Cadmio y compuestos de cadmio	Pulmón
Cromo y ciertos compuestos de cromo.	Pulmón
Gasificación de carbón	Pulmón
Producción de coca	Pulmón
Oxido de etileno	SHL (a)
Minas de hematita	Pulmón
Aliquitrán de carbon	Piel
Fundición de hierro y acero	Pulmón
Producción de magneta	Vejiga
Aceites minerales, tratados o Suavemente tratados	Piel
Mostaza	Faringe, pulmón
2-Naftilamina	Vejiga
Niquel y compuestos de niquel	Nariz y senos nasales
Pinturas	Pulmón
Radón	Pulmón
Industria de hule	Vejiga y SHL (a)
Hollín	Piel
Aceite esquistoso	Piel
Vapor de ácido sulfúrico	Cavidad nasal, laringe, pulmón
Fibras asbestiformes	Pulmón
Cloro vinil	Hígado
Aserrín	Cavidad Nasal

Tomado del Harvard Report on Cancer Prevention, 1996.
(a) Sistema hematopoyético y linfático

En varias publicaciones se ha investigado la asociación entre los agricultores y el cáncer. El conocimiento se enfoca más que todo a los pesticidas. La asociación más fuerte que se ha encontrado es entre el linfoma

no-Hodgkin y los herbicidas ácido fenoxiacético.(51)

Sin embargo existe gran limitación con respecto a la investigación de cáncer entre los agricultores debido al poco detalle que hay respecto a la exposición.

HISTORIA FAMILIAR

Los casos de cáncer en conjuntos familiares son relativamente raros en la población en general. La identificación en una familia de una alteración genética que predispone al cáncer tiene poca importancia como problema de salud pública. La principal diferencia entre los casos de cáncer hereditarios y los no-hereditarios es que en el primero de los casos la mutación ha sido adquirida por herencia de uno de los dos padres, mientras que en los no-hereditarios esa misma mutación ha sido adquirida con el tiempo de vida. Sin embargo estos genes involucrados en el cáncer hereditario también juegan un papel en aquellos casos que no son hereditarios. Por ejemplo, la mutación heredada del gen del retinoblastoma (RB) es responsable de menos de 100 casos de dicho tumor al año en Estados Unidos. Pero la mutación del gen RB1 que resulta por cambios somáticos es responsable del desarrollo de 100,000 casos de cáncer al año. Como resultado vemos que los estudios en cánceres familiares han llevado al descubrimiento de genes que ayudan a la comprensión de la carcinogénesis, aún cuando no se trata de casos hereditarios.

La tabla 6 muestra el aumento de riesgo de padecer los tipos más frecuentes de cáncer asociado a la historia familiar.

TABLA 6.
Aumento de riesgo de cáncer según historia familiar.

TIPO	RELACION	AUMENTO DE RIESGO (Aprox.)
Mama	Madre, diagnóstico antes de 40 a.	Dos veces
	Madre, diagnóstico después de los 70 a.	1.5 veces
Colon	Hermana	Dos veces
	Uno de los padres o hermano (a)	1.7 veces
Prostata	Dos padres o hermanos (as)	Tres veces
	Padre	1.5 veces
Pulmón	Hermano	1.5 veces
	Uno de los padres o hermano (a)	Dos veces

Tomada del Harvard Report on Cancer Prevention, 1,996.

Esta mutaciones genéticas adquiridas por herencia son responsables de menos del 10% del número total de casos de cáncer.(22) Como ya se detallo anteriormente, no solo son los genes cancerigenos los responsables del cáncer. En el desarrollo del mismo también están involucradas una serie de reacciones que en gran parte son determinadas por la herencia. Entre estas encontramos las reacciones de absorción, detoxificación, transporte, activación, y excreción de los agentes ambientales, entre ellos los carcinógenos. Dependiendo de la constitución genética de cada individuo así reaccionara este ante determinado carcinógeno, ya sea aumentando o disminuyendo su probabilidad de padecer cáncer.

VIRUS Y MICROORGANISMOS

La mayor parte de exposiciones a agentes externos o internos durante la vida se da por periodos, transitoriamente. En contraste, el contacto con virus y otros microorganismos muchas veces es constante. Esta relación simbiótica se toma con indiferencia y comunmente se interpreta como algo benéfico para ambos organismos. Incluso el término *flora normal* sugiere benignidad y una relación necesaria para el funcionamiento del organismo. Sin embargo resultaría ingenuo asumir que esta continua interacción entre la flora microbiana y el organismo no tiene ninguna consecuencia sobre la salud a largo plazo.

Los agentes infecciosos que han sido asociados a neoplasias tienen en común una o ambas de las siguientes capacidades. La primera es la capacidad de establecerse, persistir, en un grupo de células de manera latente, esto es sin producir un cuadro clínico aparente. La otra característica es la habilidad de convertirse en una infección crónica bajo ciertas condiciones.

Existe evidencia sustancial que indica que varios virus son probables factores causales en la etiología de ciertas neoplasias. Estos virus normalmente se establecen de manera latente, o en el caso de los virus de las hepatitis, producen infecciones permanentes bajo ciertas condiciones. El riesgo de malignidad esta relacionado con algún compromiso inmunológico del hospedero. Este compromiso inmunológico puede ser debido a una infección primaria severa o bien debido a un malfuncionamiento del sistema inmunológico como el que observamos con el virus de *inmunodeficiencia adquirida tipo 1* (HIV-1).

La tabla 7 muestra los virus asociados a malignidades. Esta incluye una diversidad de neoplasias.

TABLA 7.
Virus y cáncer.

MALIGNIDAD	VIRUS	FAMILIA
Carcinoma hepatocelular	HBV	Hepadnaviridae
Carcinoma hepatocelular	HCV	Flaviviridae
Linfoma células T en adultos	HTLV-1	Retroviridae
Linfoma de Burkitt	EBV	Herpesviridae
Carcinoma Nasofaríngeo	EBV	Herpesviridae
Enfermedad de Hodgkin	EBV	Herpesviridae
Cáncer del cérvix	HPV-16,18,31,45	Papovaviridae

Tomada de Mueller N., Overview: Viral Agents and Cancer. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):259-261 (1,995).

El mecanismo de acción para cada uno de los anteriores aún no está claro. La transactivación viral de oncogenes en el hospedero es el mecanismo de acción más probable del HTLV-1. Varios de estos virus tienen productos genéticos que interactúan con los genes supresores de tumor, como los HPV 16 y 18. En el linfoma de Burkitt es probable la existencia de un mecanismo de actividad viral menos directo que aumenta la probabilidad de translocación cromosómica llevando a la regulación positiva de oncogenes. Como una alternativa, puede que exista una inducción recurrente de división celular, como aquella que se observa con la infección crónica de HBV y el carcinoma hepatocelular.

Por lo general este tipo de malignidades ocurren en la etapa temprana de la vida, con un pico en la edad media o temprana. Según esto se podría especular que el riesgo aumenta cuando se trata de una infección en la etapa temprana de la vida.(52)

La relación causal entre el HBV y el HCV ha sido establecida a través de estudios epidemiológicos. Ambos parecen actuar por medio de una replicación crónica en el hígado causando muerte celular con regeneración subsecuente. El carcinoma hepatocelular asociado al HBV casi siempre ocurre en presencia de cirrosis. Para este virus el factor de riesgo asociado a carcinoma hepatocelular está fuertemente ligado a la presencia del *antígeno de*

superficie para hepatitis B (HBsAg). La presencia de este antígeno es evidencia de viremia crónica y se presenta primordialmente en circunstancias de infección perinatal.(52)

Esta firmemente establecida la relación entre el HTLV-1 y la *leucemia/linfoma de células T en adultos*. Este virus tiene la peculiaridad que tiene una determinada distribución geográfica y se encuentra en el sur del Japón, el Caribe, África occidental y central, y las islas del Sur del Pacífico. Respecto a su mecanismo de acción, no se ha observado ninguna activación de oncogenes, pero se cree que parte del proceso oncogénico conlleva la activación de la proteína *tax*. Al igual que el HBV y el cáncer del hígado, los factores de riesgo asociados a la malignidad por HTLV-1 pueden estar ligados a una infección perinatal, alta carga viral, o ser de sexo masculino.(52)

El virus del Epstein-Barr (EBV) ha sido asociado con el desarrollo de tres diferentes neoplasias malignas. Estas son el linfoma de Burkitt, carcinoma nasofaríngeo, y enfermedad de Hodgkin. Fracciones del cromosoma viral del EBV han sido encontrados en casi todos los casos de linfoma de Burkitt endémico, el cual ocurre en niños que habitan en áreas tropicales donde la malaria es holoendémica. Aparentemente una infección temprana con EBV combinada con la estimulación mitogénica de los linfocitos infectados con malaria induce rearrreglos genéticos que desencadenan una serie de eventos que llevan a la activación del *c-myc*, un oncogen mencionado anteriormente. Es probable que también exista un evento secundario en un gen supresor de tumor. Hay que resaltar que existen tumores negativos para el EBV que tienen la misma translocación cromosómica que aquellos que son positivos para el virus. Esto ilustra el principio general de que pueden existir múltiples caminos para el mismo síndrome y, en este caso, la misma lesión genética.

El EBV también ha sido involucrado en la etiología del carcinoma nasofaríngeo no-diferenciado, especialmente en personas de la región del sur de China. De nuevo, se han encontrado restos del genoma viral en el tumor.

Si bien la etiología de la enfermedad de Hodgkin aún permanece incierta, el virus de Epstein-Barr ha sido implicado en la génesis de la misma en estudios epidemiológicos y serológicos. La enfermedad de Hodgkin es una forma de linfoma maligno caracterizado por el aumento indoloro del tamaño de los nódulos linfáticos, bazo, y tejido linfóide en general. El

genoma viral del Epstein-Barr ha sido encontrado en un 20% hasta el 80% de los tumores.(53) La transmisión del virus es por vía salival. Una vez en el organismo los genes del EBV persisten de por vida junto con el ADN del hospedero en los leucocitos y en la parte alta de la faringe. El virus se replicara periódicamente produciendo nuevas partículas virales las cuales serán neutralizadas por el sistema inmune del individuo.

Por último, un importante factor en la infección tanto para EBV como para HPV es la infección por HIV-1. Esto incluye el alto riesgo para malignidades oportunistas como los linfomas no-Hodgkin, cáncer del cérvix, sarcoma de Kaposi, y enfermedad de Hodgkin.

Con respecto a las bacterias, estas han sido ligadas al cáncer por medio de dos mecanismos. El primer mecanismo establece la inducción de una inflamación crónica y el segundo la producción de metabolitos bacterianos carcinogénicos. El mejor ejemplo del primer mecanismo es la relación entre el *Helicobacter pylori* y el cáncer gástrico. Con respecto al segundo, un ejemplo de dicho mecanismo es el cáncer del colon.

Entre los procesos inflamatorios que han sido ligados a la etiología del cáncer encontramos las infecciones por parásitos (ej., *Schistosoma haematobium* y *Opisthorchis viverrini*) y los virus. Estas infecciones inducen al cáncer en proporción directa al tiempo de evolución crónica. Mientras más tiempo persista el proceso inflamatorio mayor será el riesgo de que se desarrolle un proceso maligno.(54) El modelo del *H. pylori* es el más estudiado con respecto a la relación entre la inflamación crónica y el cáncer.

El *H. pylori* es un bacilo gram negativo que habita en un pH neutro entre la capa mucosa estomacal y el epitelio gástrico. A pesar de que el *H. pylori* se puede encontrar en el tejido gástrico ectópico (ej., divertículo de Meckel), nunca se encuentra lejos del epitelio gástrico y no invade tejidos. Tampoco penetra las células epiteliales ni la membrana basal. A pesar de no ser invasivo, la infección con *H. pylori* siempre conlleva una inflamación del tejido la cual se cree tarda décadas si no bien de por vida. Se calcula que al menos 50% de la población mundial alberga este organismo.(54)

El *H. pylori* es causante de un gran número de gastritis superficial. La gastritis superficial aumenta el riesgo de cáncer gástrico al doble. En aproximadamente el 3 a 5% de personas al año con gastritis superficial progresaran a gastritis atrófica crónica la cual es una lesión más avanzada precursora de cáncer. Cuando existe atrofia extensa el riesgo de cáncer

aumenta nueve veces. Conforme la atrofia progresa aparecen regiones de metaplasia intestinal. La metaplasia no es más que el cambio en el tipo de célula adulta de determinado tejido a otra forma de célula adulta que no pertenece al tejido normal que la rodea. Luego de que sucede esta metaplasia intestinal el epitelio gástrico cambia morfológicamente ya sea a tejido del intestino delgado o grueso. Posteriormente se desarrolla el cáncer. De los cambios derivados de la gastritis superficial podemos deducir que el *H. pylori* aumenta el riesgo de cáncer siendo esta bacteria una de las principales causas de gastritis superficial. Se calcula que la infección por *H. pylori* aumenta el doble el riesgo de cáncer gástrico. La asociación entre cáncer gástrico y *H. pylori* parece estar restringida a aquellos casos que se desarrollan en la parte distal del cardias.

La infección por *H. pylori*, como todas las infecciones, causa inflamación crónica lo cual teóricamente se ajusta al modelo de la carcinogénesis. De esta manera esta bacteria causa un aumento en la proliferación celular, y la erradicación de la misma disminuye dicha proliferación probablemente por la disminución de la inflamación y no por la eliminación de la bacteria. La proliferación celular contribuye a la carcinogénesis pues entre más proliferación hay, existe mayor probabilidad de daño genético y predispone a las células de la mucosa a ser transformadas por sustancias mutagénicas de la dieta y endógenas.

De esta manera el *H. pylori* es un factor de riesgo para cáncer gástrico, dejando una ventana tanto para la prevención como para la detección temprana del mismo.

Se ha establecido cierta asociación entre las bacterias y el cáncer de colon. Esta relación proviene de la teoría de que el riesgo de cáncer de colon atribuido a la dieta es mediado por la acción bacteriana en el intestino. El intestino esta colonizado por una innumerable cantidad de bacterias, progresando la colonización de manera ascendente desde el piloro hasta el colon distal. En el duodeno proximal son pocas las bacterias que sobreviven, por el contrario en el colon se estima se estima que 10^{14} organismos (en su mayoría anaerobios) compiten por el mismo espacio y nutrientes. Se propone que las bacterias tienen diferentes acciones carcinogénicas indirectas. Las bacterias desconjugan y reducen los ácidos biliares. La mayor parte de estos ácidos son absorbidos en el intestino delgado, sin embargo un pequeño porcentaje alcanzara el intestino grueso. En estudios *in vitro* se ha visto que las bacterias tienen la capacidad de desconjugar los grupos 7α -hidroxil de los

ácidos grasos para formar ácidos grasos citotóxicos 7α -deshidroxilados. Estos compuestos promueven la proliferación celular y el crecimiento de adenomas contribuyendo así con la carcinogénesis. De esta manera se puede asociar una dieta rica en grasas con el aumento de la probabilidad de padecer cáncer de colon, ya que este tipo de dieta produce una secreción copiosa de ácidos biliares. Se propone también que las bacterias pueden activar precursores mutagénicos exógenos. Sin embargo, así como el tratamiento antibiótico del *H. pylori* puede disminuir el riesgo de carcinoma gástrico, con respecto a las bacterias del intestino este tipo de terapia preventiva no es factible debido a papel fundamental de la flora bacteriana como componente del tracto gastrointestinal.

Circunstancialmente, las bacterias parecen estar involucradas en la patogénesis de dos tipos de **linfomas**: linfoma gástrico y enfermedad del intestino delgado inmunoproliferativo.(54)

El linfoma gástrico es el linfoma extranodal más frecuente. El 20 al 30% de este tipo de tumores proviene del tejido linfoideó asociado a la mucosa (*mucosal-associated lymphoid tissue*, MALT). El MALT consiste en folículos linfoideos organizados en áreas mucosas de órganos no linfoideos como el tracto gastrointestinal y las glándulas salivales. Investigaciones recientes favorecen la hipótesis de señalar a la bacteria *H. pylori* como factor causal tanto en los linfomas del MALT como en aquellos que no se asocian a este tejido. Según Parsonnet (54), varias observaciones sustentan esta teoría. Primero, el-MALT es extraordinariamente común en pacientes infectados con *H. pylori*. Segundo, el *H. pylori* es común en sujetos con linfomas asociados al MALT. Por último, las células del linfoma gástrico MALT proliferan cuando se cultivan en la presencia de células T y antígenos del *H. pylori*. Se ha observado también, que el MALT gástrico y el linfoma MALT remiten coincidentalmente con la erradicación del *H. pylori*. Sin embargo, en humanos, el único estudio epidemiológico prospectivo demostro que la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo para todos los linfomas gástricos y no solo para los linfomas asociados al MALT.

El segundo linfoma relacionado con bacterias es la **enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado** (*immunoproliferative small intestine disease*, IPSID). Esta es una rara enfermedad que se presenta principalmente en jóvenes adultos de bajo nivel socioeconómico en la región del sur y este del Mediterraneo. Se conoce también como **linfoma del Mediterraneo**. La IPSID es un tipo de linfoma asociado al MALT que esta

asociado a la producción excesiva de cadenas pesadas. Al igual que el linfoma gástrico MALT, la IPSID responde a la terapia antibiótica. En sus estadios tempranos, casi el 40% de los tumores muestran una regresión completa luego del tratamiento antibiótico (generalmente tetraciclina). Sin embargo, la razón precisa para esta remisión aún no esta clara.(54)

Aún queda mucho por investigar acerca de la relación entre las bacterias y los linfomas, pero es sin duda alguno uno de los campos más promisorios respecto a la etiología y detección de las neoplasias malignas.

FACTOR REPRODUCTIVO

El factor reproductivo aumenta en un 3% las posibilidades de padecer cáncer. Al hablar de factor reproductivo nos referimos a todas aquellas características relacionadas a la reproducción, como lo son la paridad, edad al primer embarazo, prácticas de lactancia, y a aquellos cambios en la capacidad reproductiva de la mujer como la edad de la menarquia y menopausia. Se cree que los cambios hormonales durante estos periodos son los que influyen en el riesgo de padecer cáncer.

Los factores reproductivos se han asociado mas que todo al cáncer de mama, endometrio, y ovario.

Se sabe que aquellas mujeres con menarquia temprana, edad avanzada al primer embarazo, menopausia tardía, y nuliparas, tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer de mama (16,55). Se cree que esto se debe al efecto hormonal sobre el estímulo de la proliferación celular. Los estrógenos estimulan la proliferación del tejido celular de la mama, y la presencia simultánea de progesterona aumenta el grado de proliferación.(56) Como ya se mencionó anteriormente, el aumento de la división celular aumentan el riesgo de daño genético.

Está demostrado que los estrógenos causan cáncer del endometrio a dosis consumidas regularmente ya sea para aliviar los síntomas agudos o para prevención a largo plazo. El efecto varia de acuerdo al tiempo de uso. Diez años de uso aumentan el riesgo de 8 a 10 veces.(48) Esto ha sido ligado a la exposición del endometrio a estrógenos sin su análogo, que sería la progesterona. Las células del endometrio se dividen en respuesta a los estrógenos, contrario al efecto de la progesterona que disminuye e inclusive

elimina esta actividad mitótica. Así vemos como una menopausia tardía puede aumentar el riesgo debido al aumento de los niveles de estrógenos en el periodo premenopáusicos. Aquí también juega un papel importante la obesidad como fuente de estrógenos. Los anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer del endometrio al disminuir el tiempo de exposición a estrógenos sin progesterona. La paridad disminuye el riesgo, al aumentar los niveles de estrógenos pero también aumentan los niveles de progesterona durante el embarazo.

El cáncer de ovario proviene de las células epiteliales de la superficie, siendo la ovulación el principal estímulo para la división de estas células. La ovulación además de aumentar la división celular también somete a estas células a un trauma menor y aumenta el contacto de las mismas con fluidos ricos en hormonas. De esta manera, cualquier factor que inhibe la ovulación tendrá por tanto un efecto protector sobre el cáncer del ovario.

Respecto al cáncer de cérvix este se asocia sobre todo con una primera relación sexual temprana y con tener múltiples parejas sexuales. Esto va íntimamente ligado al contacto con el virus del papiloma humano el cual se transmite por vía sexual. El virus del papiloma humano se encuentra en más del 95% de los casos de cáncer del cérvix.(4)

ALCOHOL

El peso del alcohol sobre la probabilidad de desarrollar cáncer es de 3%.

El consumo de alcohol sin duda alguna aumenta el riesgo de padecer cáncer de la boca, faringe, laringe, hígado, y esófago.(9,57) La evidencia no es del todo convincente, y el aumento de riesgo es probable respecto al cáncer colon, recto, y mama. Posiblemente el riesgo de cáncer de pulmón aumente con el consumo de alcohol.

En aquellas personas que consumen alcohol a grandes dosis es común encontrar dos problemas más. Primero, generalmente los bebedores son fumadores. Se ha encontrado un efecto más que sinérgico, multiplicativo entre el tabaco y el alcohol. Esto sugiere un sinérgico biológico, y probablemente el alcohol potencialice los efectos carcinogénicos del tabaco. Segundo, es común que un bebedor lleve una dieta pobre y desbalanceada lo

que también sugiere un sinérgico biológico.

En 1,988 la IARC estableció que sí existía una relación causal entre el cáncer de hígado y el alcohol. Se cree que el alcohol también puede aumentar el riesgo de cáncer al producir cirrosis y por lo tanto comprometer la función hepática. Estando comprometida la función hepática se puede inhibir la detoxificación de algunos carcinogénicos ingeridos.(58)

El mecanismo de acción exacto por el cual el alcohol produce cáncer no está del todo establecido. Sin embargo se cree, por los sitios que se ha observado que afecta, que tiene efecto tóxico.

SITUACION SOCIOECONÓMICA

A partir de 1,991, cuando se tenía suficiente información acumulada, el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos declaró que "la pobreza es un carcinógeno". Y es que ya en 1,902 un obstetra británico relató que el cáncer del cérvix era una enfermedad que aparecía en "casi exclusivamente entre los pobres, los crónicamente sobrecargados de trabajo y malnutridos, entre mujeres, pobres, prolíficas, acosadas, preocupadas....sin reposo".(22) Desde aquel entonces se han publicado numerosos estudios en diferentes países los cuales han confirmado la desventaja respecto al cáncer de aquellos grupos de bajo nivel socioeconómico.

Entre los tipos individuales de cáncer aquellos que con más frecuencia han sido relacionados con un bajo nivel socioeconómico son el cáncer de pulmón, cérvix, y estómago. Recientemente también se han asociado, aunque no con la misma fuerza, el cáncer del esófago, cavidad oral, laringe, hígado, y vejiga. Se calcula que en Estados Unidos del total de la incidencia de cáncer atribuida a la pobreza corresponde el 16.5 para la raza blanca, y el 12.1% para la raza negra. Los sitios específicos de cáncer asociados a un nivel socioeconómico alto son el cáncer de mama y el melanoma.

Parte de la responsabilidad del nivel socioeconómico como factor de riesgo para padecer cáncer se debe a las diferencias de hábitos individuales que se observan en los diferentes estratos sociales. Podemos mencionar el consumo excesivo de alcohol y la mala dieta que prevalece en los grupos de escasos recursos económicos. Sin embargo esto no quiere decir que los grupos con abundantes recursos económicos lleven una dieta sana.

Desafortunadamente el objetivo de ambos extremos de las clases sociales es semejar, hasta donde sea posible, el estilo de vida occidental el cual ya esta ampliamente comprobado que no es el adecuado.

Así como es conocido que el carcinógeno más potente y más estudiado hasta el momento es el tabaco, así también es reconocido que las técnicas de mercadeo de la industria tabacalera van dirigidas selectivamente hacia los grupos de escasos recursos económicos. A esto se agrega que para muchas personas que viven en condiciones de pobreza el dejar el hábito de fumar es relegado a segundo plano, comparado con el stress que deben afrontar diariamente debido a las condiciones de vida.(22)

Hay que recalcar que así como los factores genéticos son hereditarios, así también la condición socioeconómica lo es, y esto es aún más marcado en los estratos sociales bajos.

No siempre la pobreza se asocia con un aumento en la incidencia de cáncer, sin embargo si ha sido relacionada consistentemente con una pobre sobrevida luego de ser diagnosticada la enfermedad. Se ha observado, tanto en el cáncer de mama como en el de cérvix, que aquellas mujeres de bajo nivel socioeconómico presentan un estadio más avanzado al momento del diagnóstico comparado con aquellas pacientes de las clases sociales privilegiadas.(22) Quizas sea este diagnóstico temprano lo que marque la diferencia respecto a la mejor sobrevida que presentan las mujeres de los estratos sociales altos.

Otro factor que contribuye al peso que ejerce el nivel socioeconómico sobre el riesgo de morir de cáncer es el poco acceso a los medios terapéuticos que tienen las mujeres de escasos recursos. Es notorio como varía el tratamiento, una vez diagnosticado el cáncer, entre una mujer de poder económico y aquella privada del mismo. Si bien esta es una brecha que determina en parte la alta morbi-mortalidad en las clases sociales bajas, aún en países desarrollados donde la población total tiene acceso a los servicios de salud se ha encontrado disparidad en lo que respecta al tratamiento de las mujeres en los dos extremos de las clases sociales.

Otra diferencia entre los grupos socioeconómicos es la exposición a estrés psicosocial así como los medios y disponibilidad de recursos para adaptarse al mismo. Generalmente los grupos menos privilegiados carecen de la organización y soporte social para acoplarse al estrés. A esto

que también sugiere un sinergismo biológico.

En 1,988 la IARC estableció que sí existía una relación causal entre el cáncer de hígado y el alcohol. Se cree que el alcohol también puede aumentar el riesgo de cáncer al producir cirrosis y por lo tanto comprometer la función hepática. Estando comprometida la función hepática se puede inhibir la detoxificación de algunos carcinogénicos ingeridos.(58)

El mecanismo de acción exacto por el cual el alcohol produce cáncer no está del todo establecido. Sin embargo se cree, por los sitios que se ha observado que afecta, que tiene efecto tóxico.

SITUACION SOCIOECONÓMICA

A partir de 1,991, cuando se tenía suficiente información acumulada, el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos declaró que "la pobreza es un carcinógeno". Y es que ya en 1,902 un obstetra británico relato que el cáncer del cérvix era una enfermedad que aparecía en "casi exclusivamente entre los pobres, los crónicamente sobrecargados de trabajo y malnutridos, entre mujeres, pobres, prolíficas, acosadas, preocupadas....sin reposo".(22) Desde aquel entonces se han publicado numerosos estudios en diferentes países los cuales han confirmado la desventaja respecto al cáncer de aquellos grupos de bajo nivel socioeconómico.

Entre los tipos individuales de cáncer aquellos que con más frecuencia han sido relacionados con un bajo nivel socioeconómico son el cáncer de pulmón, cérvix, y estómago. Recientemente también se han asociado, aunque no con la misma fuerza, el cáncer del esófago, cavidad oral, laringe, hígado, y vejiga. Se calcula que en Estados Unidos del total de la incidencia de cáncer atribuida a la pobreza corresponde el 16.5 para la raza blanca, y el 12.1% para la raza negra. Los sitios específicos de cáncer asociados a un nivel socioeconómico alto son el cáncer de mama y el melanoma.

Parte de la responsabilidad del nivel socioeconómico como factor de riesgo para padecer cáncer se debe a las diferencias de hábitos individuales que se observan en los diferentes estratos sociales. Podemos mencionar el consumo excesivo de alcohol y la mala dieta que prevalece en los grupos de escasos recursos económicos. Sin embargo esto no quiere decir que los grupos con abundantes recursos económicos lleven una dieta sana.

Desafortunadamente el objetivo de ambos extremos de las clases sociales es semejar, hasta donde sea posible, el estilo de vida occidental el cual ya esta ampliamente comprobado que no es el adecuado.

Así como es conocido que el carcinógeno más potente y más estudiado hasta el momento es el tabaco, así también es reconocido que las técnicas de mercadeo de la industria tabacalera van dirigidas selectivamente hacia los grupos de escasos recursos económicos. A esto se agrega que para muchas personas que viven en condiciones de pobreza el dejar el hábito de fumar es relegado a segundo plano, comparado con el stress que deben afrontar diariamente debido a las condiciones de vida.(22)

Hay que recalcar que así como los factores genéticos son hereditarios, así también la condición socioeconómica lo es, y esto es aún más marcado en los estratos sociales bajos.

No siempre la pobreza se asocia con un aumento en la incidencia de cáncer, sin embargo si ha sido relacionada consistentemente con una pobre sobrevida luego de ser diagnosticada la enfermedad. Se ha observado, tanto en el cáncer de mama como en el de cérvix, que aquellas mujeres de bajo nivel socioeconómico presentan un estadio más avanzado al momento del diagnóstico comparado con aquellas pacientes de las clases sociales privilegiadas.(22) Quizas sea este diagnóstico temprano lo que marque la diferencia respecto a la mejor sobrevida que presentan las mujeres de los estratos sociales altos.

Otro factor que contribuye al peso que ejerce el nivel socioeconómico sobre el riesgo de morir de cáncer es el poco acceso a los medios terapéuticos que tienen las mujeres de escasos recursos. Es notorio como varía el tratamiento, una vez diagnosticado el cáncer, entre una mujer de poder económico y aquella privada del mismo. Si bien esta es una brecha que determina en parte la alta morbi-mortalidad en las clases sociales bajas, aún en países desarrollados donde la población total tiene acceso a los servicios de salud se ha encontrado disparidad en lo que respecta al tratamiento de las mujeres en los dos extremos de las clases sociales.

Otra diferencia entre los grupos socioeconómicos es la exposición a estres psicosocial así como los medios y disponibilidad de recursos para adaptarse al mismo. Generalmente los grupos menos privilegiados carecen de la organización y soporte social para acoplarse al estres. A esto

contribuye, entre otros, el desempleo, la inestabilidad económica, y las desventajas sociales que esto conlleva. Se sugiere que una organización social bien establecida esta asociada con una mortalidad por cáncer baja, así como el soporte social en un paciente diagnosticado con cáncer puede aumentar la esperanza de sobrevida. Sin embargo si el soporte social realmente mejora la sobrevida por cáncer, los mecanismos para dicho efecto aún no han sido establecidos.

Como bien ya se describió, las diferencias socioeconómicas son un factor de riesgo para cáncer, que no solo es difícil modificarlas sino van en aumento. Se deben de implementar medidas para reducir estas desventajas, sin embargo estas medidas deben tomar forma y acción sobre el nivel más amplio de la población, que en nuestro medio es aquel que carece de los recursos mínimos no solo de salud. Con respecto al cáncer, las medidas a tomar para prevenirlo deben de ir enfocadas a la comunidad y adaptadas al nivel socioeconómico bajo el cual es el más afectado. Es evidente, que si suponemos declararle la guerra al cáncer suponemos también desaparecer esa brecha existente entre las clases sociales.

CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos estiman que la proporción de casos de cáncer debidos a la contaminación ambiental es de 0.2% y respecto a cáncer de pulmón es aproximadamente del 1% o 1,600 muertes de cáncer de pulmón al año en dicho país.

La palabra ambiente viene del latin *ambiens* que quiere decir "que rodea o cerca" y se define según el diccionario Dorland's como "la suma total de todas las condiciones y elementos que conforman los alrededores e influncian el desarrollo y las acciones de un individuo.". Las influencias ambientales, en su sentido más amplio, probablemente esten relacionadas con la mayor parte de cánceres. Sin embargo, la mayor parte de estas causas ambientales se relacionan con hábitos individuales (ej., alcohol, tabaco, dieta), agentes virales (ej., papiloma virus, virus del Epstein Barr), o exposición laboral (ej., asbestos, benceno). Como ya se han abordado varios de estos agentes socio-ambientales nos enfocaremos en la contaminación del aire.

En los últimos 40 años varios estudios han brindado apoyo a la

hipótesis de la asociación existente entre la contaminación del aire de las áreas urbanas y el aumento de la probabilidad de padecer cáncer del pulmón.

El control de las emisiones y el análisis químico directo de muestras de aire han demostrado la existencia en el aire de las áreas urbanas de compuestos carcinogénicos en animales. El aire ambiental, particularmente aquel de las áreas urbanas densamente pobladas, contiene entre otros compuestos: benceno y benzo(a)pireno, compuestos inorgánicos como el arsénico y el cromo, y radionucleos. Además se sabe contiene formaldehído e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Estas sustancias están presentes como compuestos de mezclas, las cuales incluyen partículas en base a carbón que absorben los compuestos orgánicos; oxidantes como el ozono; y ácido sulfúrico en forma de aerosol.(59) El benceno es un hidrocarburo líquido volátil obtenido principalmente del producto de la destilación del carbón. Es dañino a través de su absorción transdérmica y altamente tóxico si es inhalado o ingerido. Causa irritación crónica de la membrana mucosa, síntomas neurológicos, y la muerte debido a fallo respiratorio. La exposición crónica al benceno puede causar depresión de la médula ósea y aplasia, y leucemia.

La combustión de combustibles derivados de los fosiles para la generación de energía es la fuente principal de muchos compuestos orgánicos e inorgánicos, oxidantes, y ácidos, y contribuye de modo determinante a la contaminación por partículas del aire ambiental en las áreas urbanas. Se ha visto con el supuesto desarrollo de las áreas urbanas que la contribución de esta combustión a la contaminación cada vez es mayor.

Estudios epidemiológicos recientes sugieren que las partículas inhaladas del aire contaminado son un factor de riesgo para la morbilidad por enfermedades respiratorias y mortalidad por enfermedad cardiopulmonar. Exposición aguda y crónica a partículas de aire contaminado han sido asociada con una amplia variedad de problemas respiratorios no-malignos incluyendo:(59)

- Disminución de la función pulmonar.
- Aumento en la incidencia y duración de síntomas respiratorios.
- Exacerbación del asma.
- Restricción de la actividad física.
- Aumento de la hospitalización por enfermedad respiratoria.
- Aumento de la mortalidad cardiopulmonar.

Sumado a esto, estudios toxicológicos experimentales han demostrado el potencial mutagénico y carcinogénico de la contaminación derivada de la combustión de combustibles como el diesel, el cual es ubicuo en los ambientes urbanos.

En los trabajadores expuestos al humo del diesel, como los trabajadores de las líneas ferreas, mecánicos, conductores de autobuses, y camioneros, se ha observado un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón en varios estudios.(59)

Sin embargo, entre la población no-fumadora, el riesgo de cáncer de pulmón es bajo tanto en áreas urbanas como rurales y las diferencias urbano-rural no son constantes a través de múltiples estudios. Entre los fumadores de las áreas urbanas se ha observado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón que va desde el 10% hasta el 80% debido al efecto de la exposición al aire contaminado.(22)

Hasta el momento la evidencia de estudios epidemiológicos favorece la asociación entre la contaminación del aire de las áreas urbanas con el aumento del riesgo de padecer cáncer del tracto respiratorio, especialmente pulmón. Sin embargo dicho factor no aumenta el riesgo de padecer cáncer más allá del 1%. Sin duda alguna se necesitan un gran número de casos para medir el efecto de la contaminación del aire ambiental sobre la incidencia de cáncer. Queda este como un tema el cual tiene pendiente el desarrollo y aplicación de nuevos métodos estadísticos para medir los efectos de la contaminación ambiental.

RADIACION IONIZANTE Y ULTRAVIOLETA

A excepción del tabaco, ningún otro carcinogénico ambiental ha sido estudiado tanto como la radiación. Gracias a esos estudios se ha podido estimar que de los casos de cáncer, se calcula que solo el 1% (máximo el 3%) son responsabilidad de la radiación. La mayor parte de la población se expone a una de las formas de radiación (ej., radon, ultravioleta), sin embargo solo una minoría desarrolla cáncer. Aún entre los 100,000 japoneses sobrevivientes de las dos bombas atómicas lanzadas por Estados Unidos (Hiroshima y Nagasaki) de las 40,000 muertes por todas las causas, solo 400 a 500 son debidas al cáncer. A pesar de esto, continúa la creencia

generalizada del alto nivel carcinogénico de la radiación.

La radiación es la energía transmitida a través de ondas. La radiación ionizante es aquella radiación electromagnética capaz de producir ionización (proceso por el cual un átomo neutral gana o pierde electrones adquiriendo una carga neta), directa o indirectamente, en su paso a través de la materia.

La radiación puede causar prácticamente todos los tipos de cáncer, con énfasis en la leucemia mieloide, y cáncer de la mama, tiroides, y pulmón. Los sarcomas y las neoplasias del recto y hueso resultan solo después de exposiciones terapéuticas prolongadas con radioterapia.

Se considera que la radiación es un carcinógeno ubicuo, sin embargo su potencial carcinogénico es bajo, quizás en parte al gran efecto que ejerce matando a la célula en lugar de solo dañarla.(22) La dosis anual *per capita* promedio de todo tipo de radiación es de 3.4 mSv (milisieverts) de la cual el 88% (2.9 mSv) proviene de fuentes naturales (ej., radon, rayos cósmicos, uranio, y potasio-40). El 12% restante proviene principalmente de la exposición a procedimientos médicos que emplean radiación (ej., rayos X).

La fuente natural de radiación más estudiada es el radon. El radon es un elemento radiactivo incoloro y gaseoso, obtenido de la descomposición del radium. La población entera de los Estados Unidos inhala radon con cada respiración, a pesar de que sean bajas concentraciones, esto se puede traducir en riesgo de cáncer. La inhalación de radon ha sido ligada sobretodo al cáncer de pulmón. Se estima que el 10% de los casos de cáncer de pulmón en Estados Unidos son responsabilidad del radon inhalado en el hogar. Se ha observado consistentemente un efecto aditivo entre el radon y el tabaco en la producción de cáncer de pulmón.(22)

Con respecto a los rayos X a los cuales se somete el paciente durante el diagnóstico médico la controversia se enfoca respecto a la mamografía como medio de diagnóstico temprano de cáncer de mama. Las recomendaciones actuales son una mamografía cada 1-2 años con o sin examen clínico de mama para toda mujer entre los 50-69 años.(60) Sin embargo, ya que la dosis de rayos X de la mamografía es bastante baja, la decisión de hacer o no una mamografía en una mujer menor de 50 años debe ser individualizada.

El accidente en 1,986 que ocurrió en la planta nuclear de Chernobyl

tuvo como consecuencia la contaminación con radiación de todo el ambiente alrededor de la planta así como de los trabajadores de la misma. Doce años más tarde aún es muy poco tiempo para observar un aumento en la incidencia de tumores en dicha población. A esta fecha, el único efecto considerable de la radiación ha sido el aumento del cáncer de tiroides en niños de las regiones adyacentes a Belorusia.

RADIACION ULTRAVIOLETA

La radiación ultravioleta representa aquellos rayos entre los rayos violeta y los roentgen, son ondas entre 200 y 400 nm. Estos rayos tienen propiedades actínicas y químicas. Inducen las quemaduras de sol, bronceados y producen *ergocalciferol* (vit. D₂) por su acción sobre el ergosterol de la piel. De los tres tipos de rayos ultravioleta (A, B, C) se cree que los B son los que tienen la capacidad de dañar el ADN.

Hay enfermedades no neoplásicas y otras malignidades asociadas a la exposición a luz ultravioleta, incluyendo fibroxantoma atípico; disfunción inmune, y enfermedades oculares, particularmente cataratas. Casi todos los cánceres no-melanomas y melanomas de la piel de deben al daño que la luz ultravioleta produce sobre la piel. Esta relación se confirmó cuando se observó que en las células del carcinoma de células escamosas, lesiones premalignas, y piel dañada por el sol, tenían lesiones genéticas causadas por los rayos ultravioleta.(22)

Epidemiológicamente también se ha confirmado dicha relación. Aquellas poblaciones Caucásicas que habitan próximas al ecuador, donde la luz solar es más intensa, tienen una incidencia de cáncer de la piel mayor que aquellas que viven lejos del ecuador.

El cáncer de la piel es el mejor ejemplo de como los agentes ambientales (ej., luz solar) interactúan con los factores hereditarios en el proceso de la carcinogénesis. Así el contenido de melanina en la piel es determinado genéticamente. La melanina es el pigmento oscuro presente en la piel que absorbe los rayos UV antes que estos dañen el ADN de la célula. De esta manera vemos como las personas de tez morena (alto contenido de melanina) tienen una incidencia de cáncer de la piel diez veces más baja que aquellos de tez blanca.

Entre los dos tipos de cáncer de la piel el *no-melanoma* es más

frecuente que el *melanoma maligno*. Entre los no-melanomas encontramos el carcinoma de células basales (Basal Cell Carcinoma, BCC) y el carcinoma de células escamosas (Squamous Cell Carcinoma, SCC), el primero siendo el más frecuente pero el segundo el más agresivo y que comunmente lleva a la muerte. El melanoma maligno es el menos frecuente de los tres. El melanoma se asocia con una exposición intensa e intermitente mientras que los carcinomas no-melanomas se asocian con una exposición prolongada acumulada.

Casi todos los cánceres de la piel no-melanomas se presentan en áreas expuestas a la luz solar, en especial la cara, cuello, cuero cabelludo, antebrazos, y parte posterior de la mano. Los melanomas no siempre se presentan en áreas expuestas a la luz UV, sin embargo, la incidencia por unidad de superficie de área de melanoma es menor en áreas del cuerpo que no están expuestas al sol.(61)

Ya teniendo conocimiento de los efectos carcinogénicos de la radiación solo queda una cosa por hacer para disminuir el riesgo de padecer cáncer de la piel: evitarla.

DROGAS MEDICAMENTOSAS

El peso que estas ejercen sobre la probabilidad de desarrollar cáncer es muy bajo. Según el reporte de Harvard las drogas prescritas son responsables del 1% de los casos de cáncer.

En 1,887 Hutchinson reporto que el arsénico, utilizado en esos tiempos para el tratamiento de la sífilis, podía causar cáncer de la piel. Desde entonces ha prevaecido la preocupación de que uno de los efectos adversos y quizas de los más desastrosos de las drogas medicamentosas sea el causar cáncer.

Las drogas medicamentosas pueden causar cáncer como también prevenirlo. Estas drogas se pueden agrupar en tres categorías. La primera incluye aquellas utilizadas en el tratamiento del cáncer, particularmente las utilizadas en el tratamiento de la leucemia. El segundo grupo son los agentes inmunosupresores. Estos son utilizados para deprimir el sistema inmune y utilizados en transplantes para que el cuerpo no reconozca los tejidos ajenos. Por último, el tercer grupo incluye las hormonas y los antagonistas

hormonales los cuales alteran el sistema regulador hormonal, lo cual aumenta el riesgo de determinadas neoplasias y disminuye el de otras.

Por su parte, la Agencia Internacional para Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) ha agrupado las drogas no-hormonales dependiendo de su capacidad para producir cáncer en humanos. Así la clasificación es de la siguiente manera:

Agentes carcinogénicos en humanos. La mayor parte de estos agentes comprende drogas antineoplásicas y radiofármacos. La tabla 8 muestra algunas de las drogas cancerígenas en humanos.

TABLA 8.

Clase	Agente	Cáncer
Agentes analgésicos y antiinflamatorios	Mezclas con fenacetina	Riñón, tracto urinario bajo
Agentes antineoplásicos	Clorambucil	Leucemia
	Ciclofosfamida	Vejiga, leucemia
	MOPP ¹	Leucemia, linfoma
	Treosulfan	Leucemia
Agentes Dermatológicos	Sales de Arsénico	Piel
Inmunosupresores	Azatioprina	Linfoma, piel
	Ciclosporina A	Linfoma, otros
	Radiofármacos	Fósforo Radioactivo
	Radio	Osteosarcoma, senos nasales.

1. MOPP. Mecloretamina, Vincristina, Procarbamina, Prednisona.

Tomado de Stolley P, et. al. *Nonhormonal Drugs and Cancer. Environ Health Perspect* 103(Suppl 8):191-196(1,995)

Los agentes alquilantes utilizados en la quimioterapia del cáncer se han asociado con el desarrollo subsecuente de leucemia nolinfocítica aguda, y en menor grado, linfomas. Estos agentes alquilantes perturban los mecanismos fundamentales relacionados con el crecimiento, la actividad mitótica, la diferenciación celular y la función celular. Los efectos quimioterapéuticos y citotóxicos están directamente relacionados con la alquilación del ADN. La capacidad de estas drogas para interferir la mitosis normal y con la división celular en todos los tejidos de rápida proliferación, ha proporcionado las bases de sus aplicaciones terapéuticas y muchas de sus propiedades tóxicas. Así también la ciclofosfamida ha sido ligada al cáncer de la vejiga.(62) En resumen, a pesar de que continuan en investigación, la IARC ha clasificado los agentes alquilantes como carcinogénicos en humanos.

El otro grupo de drogas que ha sido clasificado bajo este grupo son las mezclas de analgésicos que contienen fenacetina. La fenacetina es un derivado del paraaminofenol con actividad antipirética, analgésica, y leve efecto antiinflamatorio. El uso prolongado de drogas que contengan fenacetina ha sido ligado al desarrollo de cáncer de la vejiga, ureteres, y pélvis renal. A pesar de que esta droga ha sido retirada del mercado, aún es de sumo interés, ya que el acetaminofen (analgésico ampliamente utilizado) es un metabolito de la fenacetina. También se encuentran algunos agentes dermatológicos, inmunosupresores, y radiofármacos. Los inmunosupresores como la azatioprina y ciclosporina A se asocian con un aumento de riesgo de desarrollo de linfoma no-Hodgkin, cáncer de la piel, y otros tipos de tumores, especialmente cuando estas drogas son utilizadas en transplantes de órganos. Los radiofármacos aumentan el riesgo de cáncer a manera que continúan emitiendo radiación una vez se encuentran en el tejido humano. El torotrast, utilizado anteriormente como medio de contraste radiológico, ha sido asociado con algunos cánceres en especial angiosarcoma del hígado.

Agentes que se sospecha son carcinogénicos. Este son un grupo de drogas que se sospecha tienen efectos mutagénicos o carcinogénicos debido a los efectos de las mismas en animales de laboratorio y casos clínicos ocasionales. Sin embargo la evidencia hasta el momento no es suficiente como para nombrarlos como carcinógenos en humanos. El anticonvulsivante, fenitoina, se sospecha aumenta el riesgo de cáncer en aquellos hijos de madres que fueron expuestas al fármaco durante el embarazo. Otro anticonvulsivante, el fenobarbital, se sospecha tiene relación con el aumento de riesgo de cáncer de pulmón y linfoma. El metronidazol, droga antimicótica y contra anaerobios, puede que aumente el riesgo de cáncer de pulmón. Algunas drogas de uso frecuente como la aspirina, clofibrato, cimetidina, y los diuréticos están siendo evaluados. Los diuréticos han sido asociados al cáncer de células renales. La cimetidina, utilizada para el tratamiento de la enfermedad péptica, ha sido ligada al cáncer del estómago. Sin embargo esta asociación puede ser debido al uso de la droga para tratar los síntomas incipientes del cáncer gástrico. A pesar de ser poca, se ha encontrado cierta relación entre el uso de cloramfenicol y el desarrollo de leucemia y sarcomas del tejido blando.(62)

Agentes con poca o ninguna evidencia de potencial carcinogénico en humanos. Estas drogas que son mutagénicas o carcinogénicas en animales han demostrado poca o ninguna relación en estudios epidemiológicos con el riesgo de padecer cáncer. La isoniacida, utilizada en la profilaxis y

tratamiento de la tuberculosis, a mostrado ser mutagénica en ratones. El tranquilizante diazepam fomenta los tumores de mama en ratones y se sospecha aumenta el riesgo de cáncer de mama y su progresión.(62)

Agentes promotores y protectores. En estudios experimentales recientes se sugiere que dos antidepresivos comúnmente utilizados, amitriptilina y la fluoxetina (ambos antidepresivos tricíclicos) son promotores de tumor.

Así también existen algunas drogas que pueda que protejan contra el cáncer. Esto proviene de el riesgo disminuido de polipos colónicos y cáncer de colon entre aquellos que utilizan regularmente antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se cree que el efecto de estos proviene de la inhibición de la ciclooxigenasa la cual parece aumentar la proliferación celular.(63) En estudios de casos y controles y de cohorte, con algunas excepciones, se ha observado consistentemente que el uso regular de AINES esta asociado con una reducción aproximada de cáncer de colon entre el 50-60%.(62) Entre los AINES que ejercen dicho efecto encontramos la indometacina, sulindac, tiroxicam, y la aspirina. Por aparte, se ha observado que los ácidos grasos omega-3 también reducen la incidencia, tamaño, multiplicidad, y crecimiento de los tumores colonicos en modelos experimentales en ratones.(63)

La cimetidina, que se sugiere aumenta el riesgo de cáncer del estómago puede que ejerza efecto protector contra el cáncer de prostata.

Respecto a las hormonas, la conexión esta mediada por las hormonas femeninas, particularmente los estrógenos y progestágenos. Los estrógenos reemplazados administrados a mujeres menopausicas para aliviar los síntomas de esta última, han sido asociados invariablemente con el cáncer del endometrio. El efecto parece estar mediado por la capacidad de los estrógenos de inducir la proliferación del tejido endometrial. Diez años de uso puede aumentar la probabilidad de cáncer del endometrio desde 8 hasta 10 veces. Sin embargo en la actualidad la terapia de reposición incluye también progesterona la cual inhibe el crecimiento endometrial. A pesar de que aún no esta comprobado que la terapia combinada elimine por completo el riesgo de cáncer, sin embargo si se sabe que lo reduce. En la mama sucede lo contrario que en el endometrio. Si bien la progesterona tiene efecto inhibitorio sobre el crecimiento del tejido endometrial en la mama tiene actividad mitogénica.

Los anticonceptivos orales (ACO's) parecen reducir el riesgo

subsecuente de cáncer del endometrio y de ovario a casi la mitad. La protección tarda años, hasta décadas, aún luego de que se omitieron los ACO's. El grado de protección puede que este relacionado con el tiempo de uso. Uno de los efectos adversos de los ACO's es que aparentemente aumentan el riesgo de cáncer hepático, sin embargo es una condición extremadamente rara como para condenar el uso de los mismos.

Por último el **tamoxifen**, droga antiestrogénica, ha probado reducir la incidencia de tumores primarios en la mama contralateral de pacientes con cáncer en una mama. Actualmente se esta iniciando su uso como droga quimiopreventiva en mujeres sanas con alto riesgo de cáncer de mama. Desafortunadamente parece ser que el tamoxifen también produce cáncer del endometrio por lo que aún queda por establecer el balance riesgo-beneficio.

SAL Y OTROS ADITIVOS

Estos agentes solo tienen el 1% de peso sobre la probabilidad de que un individuo desarrolle cáncer.

La sal fue utilizada durante miles de años como preservante de las comidas. Afortunadamente esta práctica ha sido relegada con la disponibilidad del refrigerador desde mediados del siglo XIX. De este modo la refrigeración reduce el uso de la sal como preservante.

La sal tiene una gran historia, la palabra "salario" deriva de la palabra latina para la sal, esto se debe a que la sal fue utilizada por los Romanos como forma de pago para sus soldados.

La comida en su estado natural es por lo general baja en contenido de sodio y alta en potasio. El contenido de sal en la comida aumenta durante su procesamiento con el propósito de conservarlos o para hacerlos más llamativos al consumidor. El contenido de sal por porción de comida puede ser tan alto como 5-10 gr./100 gr. en el pescado salitrado. La sal en las carnes procesadas como el tocino, jamón, y salchichas es de 2-6 gr./100 gr. Los cereales procesados que generalmente se consumen en el desayuno tienen cantidades variables de sal hasta 4 gr./100 gr.. Los bocadillos como las papalinas, las manías, y los pretzels pueden ser tan saladas como aquellas comidas que utilizan la sal como preservante y contienen hasta 5 gr./100 gr. de sal.

Sin embargo la sal tiene una función en el organismo y esta es el principal regulador del líquido extracelular. Se calcula que el requerimiento diario de sal de un adulto promedio es de 500 mgs.(9) Se estima que el consumo promedio de sal es *veinte veces mas de lo requerido*.

El consumo individual promedio de sal en el mundo esta entre los 8-10 grs. en la mayor parte de países industrializados y 10-12 grs. en Colombia, Japón, y Corea.

Incluso aquellas comidas blandas y hasta dulces pueden contener una cantidad significativa de sal. La mayor parte de sal en la dieta proviene de alimentos procesados, con 20-30% de sal adicional agregada durante la cocción o en la mesa.

Actualmente la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos recomienda el consumo de comidas salitradas, preservadas en base a sal, y altamente procesadas con sal, solo esporádicamente. El consumo de sal según la Academia debe de ser de 6 gr./día.

La evidencia acerca de la influencia de la sal de la dieta respecto al cáncer muestra que esta aumenta el riesgo de cáncer de la nasofaringe y probablemente del estómago.(9) Es probable que la influencia sobre el cáncer del estómago sea mayor ya que se observó como disminuyo la incidencia de dicha neoplasia con la introducción de la refrigeración.

Con respecto a los aditivos como colorantes y saborizantes artificiales estos son utilizados durante la manufactura de alimentos para hacerlos más llamativos al consumidor. Entre los preservantes encontramos antioxidantes los cuales se utilizan para prolongar la vida útil del alimento o para protegerlos de microorganismos. Respecto a los emulsificantes, y endulzantes artificiales como la sacarina aparecen como residuos en los alimentos.

Hasta el momento no existe evidencia convincente de que los aditivos en los alimentos modifican el riesgo de padecer cáncer ni existe ninguna evidencia de una relación causal probable.

PREVENGA EL CANCER

La prevención del cáncer debe de tomar dos aspectos, personal y social. Ambos van de la mano, ya que las conductas individuales se determinan socialmente. Un ejemplo de esto es la práctica de fumar. Si el fumar no fuera aceptado socialmente, colectivamente, tuvieramos muy pocos fumadores. Esto también implica que el cambio de los hábitos colectivos llevara al cambio de los hábitos individuales. Entonces las acciones en favor de la prevención deben de abarcar tanto al individuo como su entorno social.

Respecto a la prevención del cáncer en Guatemala, el único departamento que participa activamente en dicha actividad es PIENSA. Basados en el conocimiento acumulado el departamento estableció la estrategia a seguir que posteriormente iba a determinar sus acciones.(64) De esta manera se estableció de acuerdo al peso y vulnerabilidad de los factores de riesgo sobre cuáles se debía actuar. El tabaco, la dieta, obesidad, y vida sedentaria, por su peso y vulnerabilidad son los factores de riesgo hacia los cuales deben de ir enfocadas las acciones de prevención. Así PIENSA ha venido desarrollando desde hace 2 años campañas de capacitación y educación en prevención de cáncer. Se trata pues de ir formando educadores para que a través de ellos PIENSA pueda mantener un control y evaluación de sus medidas preventivas. También se han desarrollado campañas de Papanicolaou, el cual es el único examen de diagnóstico temprano que ha probado ser útil. Las campañas se desarrollan tanto en las áreas urbanas como rurales del país. En los anexos se presenta algo del material educativo desarrollado por el departamento PIENSA. Además se encuentra un cuestionario para evaluación de riesgo el cual se reparte durante las jornadas. Por medio de este cuestionario podemos evaluar de manera individual el riesgo de padecer tanto cáncer como alguna de las enfermedades crónicas ya mencionadas.

Entonces, en base al conocimiento científico ya detallado anteriormente podemos establecer las medidas preventivas.

COLECTIVO

- Desarrollar campañas de educación en salud, promoción, y prevención.
- Capacitar líderes comunitarios en prevención.
- Abordar a las iglesias y organizaciones comunitarias para educar en

prevención a los líderes de las mismas.

- Hacer promoción en los mercados y ventas de comida acerca de la dieta y estilo de vida ideal para prevenir el cáncer.
- Trabajar conjuntamente con los hospitales para que desarrollen programas de prevención tanto entre los pacientes como entre los familiares de los mismos.
- Crear programas de educación continua en ambas facultades de medicina y escuelas de enfermería del país.
- Crear clínicas de prevención en hospitales y centros de salud con el fin de estimar el riesgo individual de padecer cáncer y enfermedad crónica.
- Hacer promoción en gimnasios y áreas deportivos para enfatizar la importancia del ejercicio en la salud.
- Trabajar conjuntamente con escuelas y colegios para fomentar la educación en salud.

PERSONAL

- No consuma tabaco en ninguna de sus formas.
- Comer 5 o más porciones de fruta y vegetales diariamente. Todo tipo de fruta y vegetales, incluyendo frijoles (negro, rojo, blanco). Ver Piramide Alimenticia en Anexos.
- Comer 600-800 grs., u ocho porciones, diarias de cereales, legumbres, raíces, y tuberculos. Preferiblemente alimentos poco procesados.
- Limitar el consumo de azucar refinado.
- No se recomienda el consumo regular de alcohol. En caso lo consuma, límitese a dos o menos bebidas diarias para hombres y una para mujeres.
- Límite el consumo de comidas grasosas, particularmente aquellas de origen animal.
- En caso consuma carne, límitarse a dos a tres porciones al mes.
- Consuma pollo y pescado dos veces por semana.
- Límite el consumo de comidas saladas y el uso de sal al momento de cocinar y en la mesa.
- Utilice el refrigerador no la sal como preservante.
- Mantenga el peso adecuado para su altura.
- Mantenga su Índice de Masa Corporal (Índice de Quetelet) entre 18.5 y 25.
 - * $IMC = \text{peso en kgs.} / (\text{altura en mts.})^2$
- Haga ejercicio 5 veces por semana durante 20 minutos por lo menos.

CONCLUSIONES

Luego de una amplia revisión bibliográfica por medio de ésta monografía se llegó a las siguientes conclusiones:

1. Después de más de 40 años de estudios epidemiológicos, biomoleculares, multiétnicos, y experimentales, se ha llegado a acumular suficiente conocimiento para sustentar el modelo de prevención de cáncer aquí propuesto. El modelo de la muticausalidad de la enfermedad crónica y el cáncer está descrito y los factores causales vulnerables para su modificación. Queda solamente divulgarlo y esperar un cambio en la morbi-mortalidad del país.
2. Entre las múltiples causas de cáncer, siete de ellas son determinadas por el ambiente y estilo de vida e incluyen uso de tabaco, dieta y obesidad, vida sedentaria, sal, ocupación, radiación ultravioleta, y alcohol. Si modificamos nuestra conducta respecto a estos factores podemos disminuir hasta en un 77% la probabilidad de desarrollar cáncer.
3. Ante la incapacidad de cambiar el nivel socioeconómico de la población y el escaso acceso a los servicios de salud nos vemos obligados a divulgar las medidas a su alcance para mejorar la calidad de vida.
4. Se debe actuar tanto sobre la comunidad como sobre el individuo para incorporar el conocimiento de la prevención en la población en general.
5. Es imprescindible la incorporación de la prevención como una rama de la medicina para poder mejorar la calidad de vida y los índices de morbi-mortalidad del país.
6. Es función del personal de salud la divulgación de las medidas propuestas anteriormente.

RECOMENDACIONES

1. Incorporar a la Facultad de Medicina un curso de educación, investigación, y prevención de enfermedad crónica con el fin de formar médicos promotores de la educación en salud.
2. Fomentar el desarrollo de campañas de prevención y evaluación de riesgo de cáncer y enfermedad crónica, tanto dentro de la Facultad como en sus áreas de influencia.
3. Desarrollar campañas y jornadas de prevención de cáncer dentro de la Universidad, teniendo a esta Facultad como el principal promotor de las mismas.
4. Desarrollar estudios epidemiológicos y experimentales con el fin de identificar los agentes quimiopreventivos de la dieta guatemalteca.

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad degenerativa crónica, multifactorial cuyo curso por lo general es fatal. Como resultado de décadas de investigación se ha podido describir el proceso de la carcinogénesis celular y los factores que sobre ella influyen. Tanto factores externos como internos colaboran para producir un daño en el ADN celular. Este cambio en el ADN le va a conferir a la célula características de clonalidad, anaplasia, autonomía, y metástasis. Ultimadamente será esta metástasis lo que hara del cáncer una enfermedad letal. La carcinogénesis tiene tres etapas conocidas como iniciación, promoción, y progresión. Para que se den estas tres etapas transcurren aproximadamente de 10 hasta 30 años siendo este el periodo de incubación del cáncer y por lo cual se le considera una enfermedad crónica.

Después de 40 años de investigación se comprobo que el cáncer es una enfermedad prevenible, una vez conociendo las causas podemos actuar sobre estas para prevenir la enfermedad. Los factores de riesgo que más peso tienen sobre la probabilidad de desarrollar cáncer son el tabaco y la dieta y obesidad. Cada uno de estos tiene el 30% de peso sobre la probabilidad de desarrollar la enfermedad. La vida sedentaria agrega otro 5% al riesgo de cáncer. El alcohol y los factores reproductivos cada uno representa 3% de las causas de cáncer. Por último, la sal y radiaciones ultravioleta, tienen poca pero cierta influencia sobre el cáncer. Se recomienda a nivel personal para prevenir el cáncer evitar el consumo de tabaco. Respecto a la dieta consumir esporádicamente carnes rojas y pollo, mientras que diariamente comer frutas, verduras, legumbres, y frijol así como cereales con fibra. Por último se recomienda hacer ejercicio regularmente. Por tanto, si modificamos estos siete factores disminuirémos en un 72% las probabilidades de padecer cáncer y enfermedad crónica.

BIBLIOGRAFIA

1. Dorland's Illustrated Medical Dictionary. Twenty eight edition, Saunders. Copyright (1,994).
2. Rennie J, Rusting R. Making Headway against Cancer. Scientific American 275 (3):56-59 (1,996).
3. Cancer Statistics, 1,997. CA. Cancer J Clin 1,997:47:5-27.
4. The World Health Organization Report 1,997. Conquering, suffering, enriching humanity. Published by WHO. May 1,997.
5. Situación de Salud en Guatemala, Indicadores Basicos 1,995. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala. 1,995
6. Luna R. Como y porqué prevenir el cáncer en Guatemala. Depto. PIENSA de la Liga Nacional Contra el Cáncer, Guatemala Sept, 1,997
7. Willet W, Colditz G, Mueller N. Strategies for Minimizing Cancer Risk. Scientific American 275 (3):88-95 (1,996)
8. Wilson J, Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Martin J, Fauci A, Root R. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. Twelfth edition, McGraw-Hill, Inc. U.S.A. 1576-1587 (1,991).
9. World Cancer Research Fund in association with American Institute for Cancer Research. Food Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. U.S.A. Copyrigh 1,997.
10. Weinberg R. Molecular Mechanisms of Carcinogenesis in Introduction to Molecular Medicine. Scientific American 253-276, (1,994).
11. Szabo E, Shaw G. Intermediate Markers and Molecular Genetics of Lung Carcinogenesis. Journal of the Moffit Cancer Center 4(2):109-117, (1,997).
12. Weinberg R. How Cancer Arises. Scientific American 275 (3):62-70 (1,996).

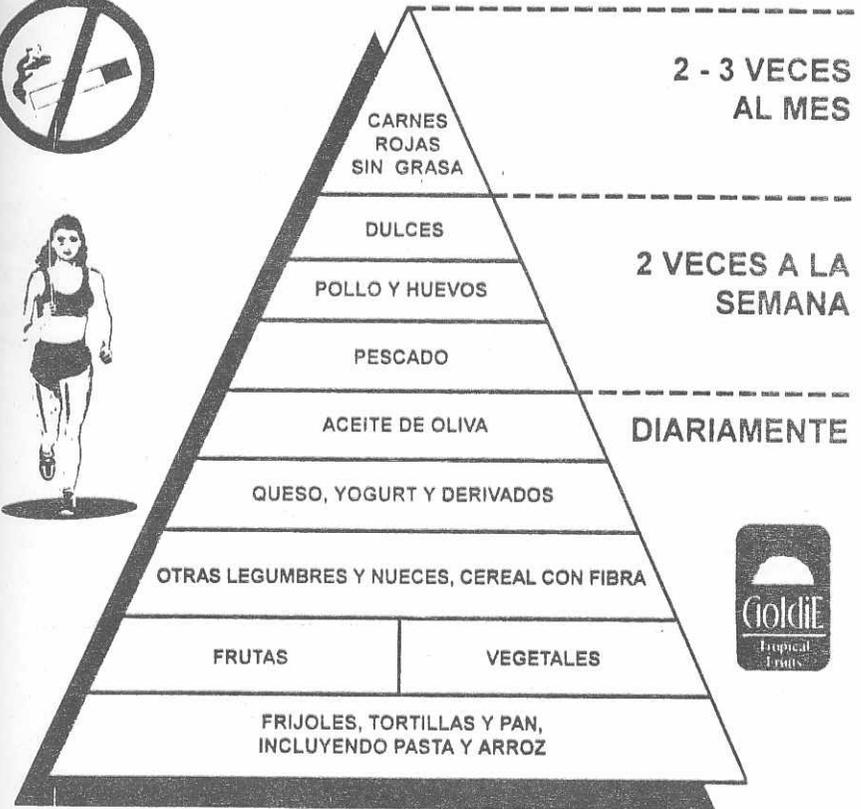
13. Kinniburgh A, Ward P. The Application of Molecular Genetics and Biology to the Diagnosis and Treatment of Cancer. *Advances in Oncology* Vol. 13 (1):3-7, (1,997).
14. Folkman J. Clinical Applications of Research on Angiogenesis. *Seminars in Medicine of the Beth Israel Hospital, Boston.* 333(26):1757-1762 (1,995).
15. Ruoslahti E. How Cancer Spreads. *Scientific American* 275 (3):72-77 (1,996).
16. Henderson B, Ross R, Malcolm P. Toward the Primary Prevention of Cancer. *Science* 254:1131-1138 (1,991).
17. Nakachi K. Genetic Susceptibility to Lung Cancer and Cigarette Smoking in Terms of CYP1A1 Polymorphisms. *Molecular Epidemiology of Cancer. Abstract. Nagoya Congress Center, Japan. UICC. 9-12. (1,996).*
18. REGISTRO NACIONAL DE CANCER. Boletines números 17 y 18 1,991-1,992. *Liga Nacional Contra el Cáncer, Guatemala (1,995)*
19. Liga Nacional Contra el Cáncer. PROGRAMA NACIONAL DE PREVENCIÓN DEL CANCER EN GUATEMALA. Documento de Discusión. Guatemala, enero de 1,995.
20. Departamento de Prevención, Investigación, y Educación en Salud, PIENSA. Versión Corregida de la Propuesta para un Programa de Control de Cáncer del Cérvix en Coordinación con el Ministerio de Salud Pública, presentada a la Unión Internacional Contra el Cáncer. 1,998.
21. Alabaster O. The Power of Prevention. First edition Saville Books, Inc. U.S.A. (1,988).
22. Harvard Report on Cancer Prevention. *Int. J. of Studies of Cancer in Human Population* Vol. 7. (1,996).
23. Goodman A., Rall T, Nies A, Taylor P. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Octava edición, Panamericana, México 534-538. 1,990.
24. DHEW. Smoking and Health. A Report of the Surgeon General. DHEW Publ. No. (PHS)79-50066. Washington: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1,979.
25. DHHS. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 years of Progress. A report of the Surgeon General-1,989. DHHS Publ. No. (CDC)89-8411. Washington: U.S. Department of Health and Human Services, 1,989.
26. Hoffman D, Hecht SS. Advances in tobacco carcinogenesis. *Handbook Exper Pharmacol* 94:63-102 (1,990)
27. Wynder E., Muscat J. The Changing Epidemiology of Smoking and Lung Cancer Histology. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 8):143-148(1,995).
28. Harvard Report on Cancer Prevention. Smoking. *Intern. J. of Studies of Cancer in Human Population.* Vol 7 Nov. 1,996.
29. Trichopoulos D, Li F, Hunter D. What Causes Cancer? *Scientific American* 275 (3):80-87 (1,996).
30. DHEW. Smoking and Health. A Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Services. PHS Publ. No. 1103. Washington: U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1,964.
31. DHHS. The Health Consequences of Smoking: Cancer. A Report of the Surgeon General-1,982. DHHS Publ. No. (PHS)82-50179. Washington:U.S. Department of Health, Education and Welfare, 1,982
32. Shopland DR, Burns DM. Medical and Public health implications of tobacco addiction. In: *Nicotine Addiction: Principles of Management* (Orleans CT, Slade J, eds). New York: Oxford University Press, 1,993;105-142.
33. American Academy of Pediatrics. The Risk of Tobacco Use: A Message to Parents and Teens. 1,990.

34. Shopland DR. Tobacco Use and Its Contribution to Early Cancer Mortality with a special emphasis on cigarette smoking. *Environ. Health Perspect* 103 (Suppl 8):131-141 (1,995)
35. International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *News Bulletin on Tobacco and Health*. Vol. 10. 1,997.
36. NCI. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other disorders. The Report of the U.S. Environmental Protection Agency. NIH Publ. No 93-3605. Smoking and Tobacco Control Monograph, No. 4 Bethesda, MD:National Cancer Institute, 1,993.
37. Willet WC. Diet, Nutrition, and Avoidable Cancer. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 8):165-170 (1,995).
38. Meyer F, Moisan J, Marcoux D, Bouchard C. Dietary and physical determinants of menarche. *Epidemiology* 1:377-381 (1,990).
39. Figueroa J. The Insulin-Like Growth Factor System in Prostate Cancer: Potential Role As a Prognostic Indicator and Therapeutic Target. *Biomedicina*. Vol. 1(4):113-117(1,998)
40. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States Today. *J. Natl Cancer Inst.* 66:1191-1308 (1,981)
41. Willet WC. Diet, Nutrition, and Avoidable Cancer. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 8):165-170(1,995).
42. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer* 18:1-29 (1,992).
43. Greenwald P. Chemoprevention of Cancer. *Scientific American* 275 (3):96-99, (1,996).
44. Kohlmeir L, Simonsen N, Mottus K. Dietary Modifiers of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 103 (Suppl 8):177-184 (1,995).
45. Stoewsand SG, Anderson JL, Munson L. Protective effect of dietary brussels sprouts against mammary carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett* 39:199-207 (1,988).
46. Lahey Hitchcock Clinic. *Cardiovascular Letter. A Journal for Patients*. Vol 1, No 2:6 May, (1,997).
47. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Physical Activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 122:327-334 (1,995)
48. Hulka BS, Brinton LA. Hormones and Breast and Endometrial Cancers: Preventive Strategies and Future Research. *Environ Health Perspect* 103 (Suppl 8): 185-189 (1,995).
49. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 129:1120-1131 (1,989).
50. Hardell L, Eriksson M, Lenner P, Lundgren E. Malignant Lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols, and phenoxy acids: a case-control study. *Br J Cancer* 43:169-176 (1,981).
51. Hora SK, Blair A, Holmes FF, Boysen CD, Robel RJ, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Agricultural Herbicides use and risk of lymphoma and soft tissue sarcoma. *JAMA* 256:1141-1147 (1,986).
52. Mueller N. Overview: Viral Agents and Cancer. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 8):259-261(1,995).
53. Urba WJ, Longo DL. Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 326:678-686 (1,992).
54. Parsonnet J. Bacterial Infection as a Cause of Cancer. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 8):263-268 (1,995).
55. Harris JE, Lippman ME, Versonei U, Willet WC. Breast Cancer. *N Engl J Med* 327:319-328 (1,992).

56. Henderson BE, Ross PK, Pike MC. Cancer Res 42:3232 (1,982).
57. Rothman K. Research and Prevention Priorities for Alcohol Carcinogenesis. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):161-163 (1,995).
58. Thomas D. Alcohol as a Cause of Cancer. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):153-160 (1,995).
59. Cohen A, Arden Pope C. Lung Cancer and Air Pollution. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):219-224 (1,995).
60. Report of the U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. International Medical Publishing Inc., second edition. Copyright 1,996.
61. Weinstock M. Overview of Ultraviolet Radiation and Cancer: What is the link? How Are We Doing? Environ Health Perspect 103(Suppl 8):251-254 (1,995).
62. Stolley P, Hoar S. Nonhormonal Drugs and Cancer. Environ Health Perspect 103(Suppl 8):191-196 (1,995).
63. Reddy B, Rao CV, Singh J. Chemoprevention of Colon Cancer by Naturally-Occurring and synthetic Antiinflammatory Agents. Basic and Clinical Research in Colorectal Cancer. The Eighth International Symposium of the Foundation of Cancer Research. March, 1,995.
64. Comunicación personal con Dr. Ronaldo Luna. Asesor del Depto. PIENSA.

ANEXOS

DIETA IDEAL Y ESTILO DE VIDA SANO PARA
PREVENIR EL CANCER
 Y ENFERMEDAD CRONICA.



PREVENCIÓN, INVESTIGACIÓN, EDUCACIÓN EN SALUD
PIENSA
 LIGA NACIONAL CONTRA EL CANCER
 6a. Ave. 6-58, Zona 11. 01011 Guatemala, C. A.
 Teléfono: 440-4638



CUESTIONARIO PARA MEDICION DE RIESGO DE CANCER Y ENFERMEDAD CRONICA

Departamento de Prevención, Investigación, y Educación en Salud
PIENSA. Liga Nacional Contra el Cáncer.
Asociación Nacional Contra el Tabaquismo.

Nombre: _____ Dirección: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Estado Civil: _____ Ocupación: _____

Peso: _____ lbs. Talla: _____ mts. P / A: _____ / _____ mmHg Peso Ideal: _____ lbs.

No. Hijos: _____

El presente cuestionario está diseñado para aumentar su conocimiento y conciencia de su estado general de salud, sobre todo en lo referente a prevención de cáncer y enfermedad crónica como diabetes, hipertensión, osteoporosis, etc.. Le muestra aspectos de su estilo de vida donde usted tiene hábitos saludables y donde debe mejorar.

1	Considera que el cáncer se puede prevenir?	Si _____	No _____
2	Considera que la enfermedad del corazón se puede prevenir?	Si _____	No _____
3	Considera que el derrame cerebral se puede prevenir?	Si _____	No _____
4	Considera que la diabetes se puede prevenir?	Si _____	No _____

HERENCIA

Tiene usted un abuelo, padre, tía, tío, hermano, o hermana que:

5	Haya desarrollado cáncer?	No _____	Si _____
6	Haya sufrido un ataque al corazón?	No _____	Si _____
7	Haya desarrollado diabetes?	No _____	Si _____

DIETA

8	Come usted fruta al menos 2 al día?	Si _____	No _____
9	Come verdura al menos 2 al día?	Si _____	No _____
10	Come frijoles por lo menos 3 veces por semana?	Si _____	No _____
11	Come carne roja mas de 1 vez cada 2 semanas?	No _____	Si _____
12	Come pollo una vez por semana?	Si _____	No _____
13	Come pescado una vez por semana?	Si _____	No _____

14	Come pan y tortilla todos los días?	Si _____	No _____
15	Evita comer grasas y cocina con poco aceite?	Si _____	No _____
16	Toma al menos 4 vasos de agua diarios?	Si _____	No _____
17	Le añade sal a las comidas al momento de consumirlas?	No _____	Si _____
18	Cuantas veces por semana come hojas verdes (remolacha, nabo, espinaca, berro, etc.)	_____	_____
19	Cuantos huevos come a la semana?	_____	_____
20	Cuantas gaseosas toma a la semana?	_____	_____

HIGIENE

21	Se lava usted sus partes íntimas todos los días incluyendo sus días de regla?	Si _____	No _____
22	Se lava los dientes diariamente?	Si _____	No _____

VICIOS

23	Fuma?	No _____	Si _____
24	Fumó alguna vez en su vida?	No _____	Si _____
25	Cuántos años fumo?	_____	_____
26	Crée que no debería fumar?	Si _____	No _____
27	A que edad comenzó a fumar?	_____	_____
28	Consumo usted alcohol o alguna otra droga cuando se enfrenta a situaciones de angustia?	No _____	Si _____

EJERCICIO

29	Hace ejercicio al menos 30 mins. 5 o más veces por semana?	Si _____	No _____
30	Cree tener el peso adecuado para su talla?	Si _____	No _____

PAPANICOLAU

31	Utiliza preservativo al tener relaciones sexuales?	Si _____	No _____		
32	Cree que el cáncer del cuello uterino se puede evitar?	Si _____	No _____		
33	Hace cuantos años se hizo el último Papanicolau? (circule el número correcto, 0=nunca)	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
		4 _____	5 _____	+ de 5 _____	

AUTOEXAMEN

34	Realiza usted regularmente autoexamen de sus mamas?	Si _____	No _____
35	Se examina los testiculos con cierta frecuencia?	Si _____	No _____

LOS GORDITOS Y EL CÁNCER

SI UD. ES DE LOS QUE PIENSAN QUE ESTAR GORDO ES IGUAL A ESTAR SANO Y GALÁN ¡ CUIDADO! ...

¿ESTÁ ENFERMO?

TODO LO CONTRARIO POR FLACO ESTOY TAN SANO COMO UN ROBLE



ES MÁS, SERA USTED QUE LOS GORDITOS SON QUIENES MÁS PROPENSOS ESTAN DE ENFERMARSE DE CÁNCER.



HAY COSAS EN LA COMIDA QUE AYUDA A LA PRODUCCIÓN DE CÁNCER Y NOSOTROS COMEMOS MUCHO DE ESTE TIPO DE COMIDA

1. LAS GRASAS

2. LA CARNE ROJA

...Y AMBAS DOS SON DAÑINAS PARA LA PRODUCCIÓN DEL CÁNCER



HAY QUIENES VEN SIMPÁTICOS A LOS GORDITOS PERO EN REALIDAD HAY QUE VER LA GORDURA COMO LO QUE ES:
¡ UNA ENFERMEDAD !



MILLONES DE PERSONAS EN TODO EL MUNDO SIGUEN CONFUNDIENDO SU ESTÓMAGO CON UN GIGANTESCO BAGRERO... Y SE TRAGAN TODO LO QUE TIENEN.



LA MAYORÍA DE ANIMALES COME MEJOR QUE LOS SERES HUMANOS. PORQUE COMEN ESTRICTAMENTE LO NECESARIO Y EVITAN EL ALIMENTO QUE NO LES SIRVE.

EN CAMBIO EL HOMBRE HACE LO CONTRARIO. POR ESO HAY TANTO GORDO ENFERMO



LA MALA ALIMENTACIÓN ACTUA EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER EN DOS FORMAS:

UNO: POR LA PRESENCIA DE PRODUCTOS DAÑINOS TALES COMO: LA GRASA ANIMAL, LA SAL Y LAS COMIDAS AUMADAS.

DOS: POR LA AUSENCIA DE ELEMENTOS COMO LA VERDURA, FRUTA Y FIBRA, QUE PROMUEVEN LA SALUD Y PROTEGEN DEL CÁNCER Y DE OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS.



ASI PUES ES MEJOR, SER FLACO, EVITAR COMER GRASA Y LAS CARNES ROJAS

Y QUE MÁS TIENE QUE HACER

¡ QUÉ COMER, MUCHA FRUTA, VERDURAS Y HACER EJERCICIO.

¡ BUENO... EN UN PAPEL ME MIESE LE GANÓ EN FIGURA.



FRIJOLITOS PINTOS CLAVELES PORADOS

USTED QUE GACHO ME INVITA A COMER PUROS FRIJOLITOS

PERO QUE TIENE DE MALO COMER FRIJOLITOS



USTED TIENE PISTO SI INVITA A COMER QUE SEA ALGO BUENO

LA GENTE PIENSA QUE COMER FRIJOLITOS ES SIGNO DE POBREZA PERO NADA MÁS EQUIVOCADO



EL FRIJOL ES UN GRAN ALIMENTO... POR EJEMPLO: TIENE IGUAL PROTEÍNA QUE LA CARNE ROJA



IMAGÍNESE, NO SÓLO ES VALIOSO POR SU CONTENIDO PROTEINICO SINO QUE ADEMÁS ES BARATO.

LOS FRIJOLITOS SON INDISPENSABLES PARA LO QUE LOS EXPERTOS LLAMAN UNA "ALIMENTACIÓN SANA"...



PORQUE ADEMÁS DE PROTEÍNA TIENE UN MONTÓN DE VENTAJAS SOBRE OTROS ALIMENTOS:

1. NO TIENE NADA DE GRASA
2. TIENE MUCHA FIBRA
3. CONTIENE VITAMINAS B1, B2
4. HIERRO
5. CALCIO

EN FIBRA EL FRIJOL ES DE LO MEJORITO YA QUE TIENE LA CALIDAD DE SACAR DEL ORGANISMO EL COLESTEROL...



Y POR SUS CUALIDADES NATURALES PREVIEVE CÁNCER DEL COLÓN, DEL PANCREAS, DE LA MAMA Y DEL CUERNO DE LA MATRIZ.



¿SABE QUE?

¡ QUÉ !

YO QUIERO QUE ME SIRVA OTRO PLATO PERO QUE SEA MÁS GRANDE QUE EL SUYO.



PIENSA

LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER

PREVENIR NO
CUESTA NADA

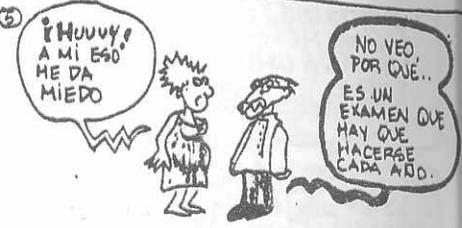
POR: A. ARCHILA

1 EL CÁNCER DEL CUELLO DE LA MATRIZ ES UNO DE LOS MÁS COMUNES Y DESAFORTUNADAMENTE EL DE MAYOR RIESGO EN MILES DE MUJERES EN GUATEMALA...



2 EL CÁNCER DEL CUELLO DE LA MATRIZ SE DA CON MAYOR FRECUENCIA POR LAS SIGUIENTES RAZONES:

1. MÚLTIPLES COMPAÑEROS
2. FALTA DE HIGIENE
3. MALA ALIMENTACIÓN
4. MÚLTIPLES PARTOS
5. Y TAMBIÉN POR FUMAR



PIENSA

LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER

PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN EN SALUD

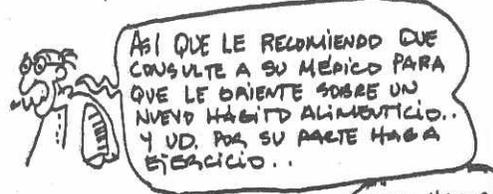
AUNQUE SEA
AERÓBICOS

POR: A. ARCHILA



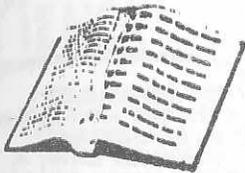
LA GORDURA Y LA FALTA DE EJERCICIO SE RELACIONA CON VARIOS TIPOS DE CÁNCER, COMO:

- A. EL DEL CUERPO DE LA MATRIZ
- B. EL DE LOS PECHOS
- C. Y EL DEL INTESTINO GRUESO



NO IMPORTANDO LO QUE ESCOGA LE RECOMIENDO LO SIGUIENTE:

1. EL BENEFICIO DEL EJERCICIO PROVIENE MÁS DE LA FRECUENCIA QUE DE LO PROLONGADO.
2. NO TRATE DE HACER EJERCICIO LO MISMO QUE UN ATLETA MUY ENTRENADO PORQUE Y FRECUENTE ES MEJOR.



LOS DIEZ MANDAMIENTOS PARA PREVENIR EL CÁNCER

1. Amarás las verduras y frutas por sobre todas las comidas
2. No presumirás de ser flaco cuando eres gordo
3. No matarás tu cuerpo con grasa y cigarrillo
4. Protegerás a tu prójimo no fumando en público
5. No te dejarás engordar para sentirte y verte mejor
6. No engañarás a tu compañero/a para evitar el cáncer de cervix
7. No codiciarás la comida del prójimo si ésta es grasosa
8. No mentirás en relación a lo que comes, fumes o bebes
9. Honrarás a padre y madre cambiando tu estilo de vida
10. Te levantarás a hacer ejercicios todos los días.

Elaborado por:
Departamento de Prevención, Investigación y Educación en Salud
(PIENSA)
Liga Nacional contra el cáncer de Guatemala



REPRODUZCALO Y REPARTALO

"PIENSA" LIGA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER.
PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN Y EDUCACIÓN EN SALUD

¿SE PUEDE PREVENIR EL CÁNCER?

EL CÁNCER ESTÁ CONSIDERADO COMO UNA DE LAS ENFERMEDADES MÁS MORTALES QUE EXISTE, Y AÑO CON AÑO EN LUGAR DE DISMINUIR VA EN ASCENSO.



PIENSA

LINA NACIONAL CONTRA EL CÁNCER

MALOS HABITOS

LO QUE PASA ES QUE USTED NO SE CUIDA

¿CIARO QUE SI!

ENITO EL EXCESO DE TRABAJO, LA MAYORIA DE TIEMPO ESTOY SENTADO O ACOSTADO Y COMO TODO LO QUE PUEDO

¿Y POR QUÉ DICE ESO DOC.?

PARA COMENZAR UD. FUMA, COME MUCHO PERO SE ALIMENTA MAL Y FINALMENTE NO HACE NADA DE EJERCICIO

PUÉS ESTÁ MUY EQUIVOCADO. PE SEGUIR ASÍ USTED ES UN BOHITO CANDIDATO PARA ENFERMARSE DE CÁNCER

¿DE VERAS ESO ME AFECTA?

¿CIARO QUE SI!

LAS PRINCIPALES CAUSAS DEL CÁNCER SON:

1. EL TABACO
2. LAS COMIDAS GRASOSAS
3. EL ALCOHOL
4. LA GORDURA
5. Y LA FALTA DE EJERCICIO

ENTONCES ESTOY BIEN FREGADO

TODAVIA NO, PERO VA POR ESE CAMINO. AL MENOS QUE CAMBIE DE HABITOS

¿Y QUÉ PUEDO HACER PARA CAMBIA MIS MALOS HABITOS Y PREVENIR EL CÁNCER?

PUÉS LAS ACCIONES MÁS IMPORTANTES Y PREVENTIVAS CONTRA EL CÁNCER SON:

- UNO:** NO FUMAR Y EVITAR LOS AMBIENTES CON HUMO DE TABACO.
- DOS:** MANTENER UNA DIETA SANA COMIENDO MUCHOS VEGETALES Y FRUTAS, EVITAR LA GRASA ANIMAL.
- TRES:** HACER EJERCICIO
- CUATRO:** MANTENER UN PESO ADECUADO

GRACIAS DOC. VDI A CAMBIAR MIS MALOS HABITOS

¿ME PRESTA 30 QUETZALES?

¡NO! PORQUE ES UN MAL HABITO PRESTAR Y AUNQUE NO PRODUZCA CÁNCER TAMBIEN QUIÉTESE ESE HABITO.

PIENSA

PREVENCIÓN, INVESTIGACIÓN, EDUCACIÓN EN SALUD
Departamento de la Lina Nacional contra el Cáncer
C.A. No. 4-21, Zona 11, Bili, Guatemala C.A.
Tel: 462433 / 472670 Fax: 472323

EL CÁNCER Y EL CIGARRO

¿COMO PUEDO HACER PARA VIVIR, MENDOS?

DÍABLOS EN MI LARGA VIDA DE PROFESIONAL NADIE ME HABIA HECHO ESA PREGUNTA

PUÉS ACTUALMENTE, PARA MORIRSE HAY PARA ESCOGER...

ME PUEDO TAPAR LA NARIZ CON UN GANCHO DE ROPA HASTA AS FIXIARME

BUENO... EN REALIDAD NO PEBERÍA PREOCUPARSE TANTO POR MORIR PORQUE SI SIGUE FUMANDO SEGURO QUE SE MUERE RAPIDITO.

¿QUÉ EXAGERADO? UNA CAJETILLA DE CIGARRITOS NO LE HACE PAÑO A NADIE

ESO ES LO QUE PIENSA LA MAYORIA DE GENTE QUE FUMA, PERO... DESCONDE QUE....

EL TABACO

- 1 INICIA EL CÁNCER
- 2 PROMUEVE EL CÁNCER
- 3 Y DESARROLLA EL CÁNCER

SIN PRETENDER ASUSTAR A NADIE LAS ESTADISTICAS MEDICAS DE MUESTRAN QUE EL CONSUMO DEL TABACO ES RESPONSABLE DEL

30% DE TODAS LAS MUERTES DE CÁNCER

HAY SUSTANCIAS QUE PROMUEVEN Y DESARROLLAN EL CÁNCER Y EL TABACO ES UNA DE ELIAS

Y NO SOLO ACTUA EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER DEL PULMON SIN ADEMAS EN ENFERMEDADES DEL CORAZON Y LAS ARTERIAS

EL DAÑO QUE HACE FUMAR ES TAN SEVERO PORQUE ACTUA SOBRE TODOS LOS CÁNCERES

UP! ME VA MATAR DE UN SUSTO

ESTO SIN CONSIDERAR QUE NO SOLO CAUSA PAÑO AL QUE FUMA SINO TAMBIEN, AL QUE RESPIRA EL AIRE AHUMADO (O EL HUMO, PUEB)

PERO YO SUPONGO QUE HAY UNA CANTIDAD MINIMA DE CIGARRITOS QUE PUEDA FUMAR?

¿SUPONE BIEN Y CIARO QUE LA HAY!

¿CUANT?

NINGUNO!