
**ALTERACIONES HISTOPATOLOGICAS
EN LA MUCOSA GÁSTRICA DE RATONES (Cepa NIH, Mus musculus, ratones
exocriados) OCASIONADAS POR EL CONSUMO CRÓNICO DE HABAS (Vicia faba
L.) Y SAL (NaCl)**

Jeison Carlosama *
Bolaños Harol
Estudiantes Facultad de Medicina U. Cooperativa Pasto
Ponce Yesid,
Teresita de Jesus Fajardo
Profesores Facultad de Medicina U .Cooperativa Pasto

RESUMEN

El cáncer gástrico parece tener un origen multifactorial y dentro de los factores de riesgo el tipo de alimentación puede predisponer a su aparición. Estudios epidemiológicos realizados en el Departamento de Nariño han reportado un riesgo aumentado de cáncer gástrico en consumidores de habas, mientras otros estudios de tipo experimental han encontrado asociación entre el consumo de sal en exceso y la carcinogenesis en la mucosa gástrica de ratas.

La alta prevalencia del cáncer gástrico en el Departamento de Nariño compromete a los médicos de la región a plantear trabajos de investigación que permitan comprender de una mejor manera los eventos fisiopatológicos que conducen a la aparición del cáncer y de esta manera orientar políticas de prevención tendientes a cambiar el curso natural de esta patología en la región.

Se decidió emprender un trabajo de investigación con ratones de la cepa NIH ratones exocriados (mus musculus). Se trabajó con un grupo control y tres grupos experimentales, los primeros

recibieron concentrado para conejos, antioxidantes y agua. El primer grupo experimental recibió maíz y agua, el segundo grupo recibió habas y agua, el tercer grupo recibió habas, sal y agua. Ninguno de los grupos experimentales recibió antioxidantes. Después de un seguimiento de 6 meses en los grupos experimentales y control, no se logró establecer alteraciones macroscópicas en la mucosa gástrica de ninguno de los grupos experimentales, sin embargo, se encontró mediante la preparación de cortes histológicos en parafina de la mucosa gástrica, con coloración de hematoxilina – eosina, que los grupos experimentales sometidos a una dieta de habas presentaban aumento en la proliferación celular, evidenciado por el incremento en el número de mitosis en el epitelio de revestimiento, mientras el grupo que recibió habas y sal presentó alteración en la arquitectura glandular, aumento en la producción de mucina, cambios de metaplasia intestinal y cambios displásicos con áreas de carcinoma in situ.

PALABRAS CLAVES: Alimentos y cáncer, carcinogénesis gástrica, displasia gástrica.

* Estudiantes investigadores: Jeison Carlosama (V Semestre), Luis Ernesto Ricaurte Arcos, Alvaro Javier Valencia Cultid, Rigoberto Melo Zambrano (X Semestre). Profesores asesores: Harold Jofre Bolaños Bravo, Luis Yesid Ponce Ortiz, Teresita de Jesús Fajardo Medicis.

ABSTRACT

The gastric carcinoma seems to have an multifactorial origin, and inside these risk factors, food may predispose its appearance. Epidemiological studies carried out in the Departament of Nariño, have reported an increased risk of the Gastric Carcinoma in broad beans (habas) consumers, whilst other experimental – type studies have found a relation *between the high consumption of salt and the appearance of carcinoma in the gastric mucous membrane in rats.*

The high prevalence of Gastric Carcinoma in the Departament of Nariño, have the doctors of the region get involved more deeply in posing research projects that may conduct to understand in a better way, the fisiopathological events to the appearance of the cáncer, and so create prevention guidelines intended to change the natural course of this pathology.

It was decided to carry an experimental work with mice the same family, NIH in-lab bred mice (*Mus Musculus*). A control group and three experimental groups were used; were regular

INTRODUCCIÓN

Según informes de la Organización Mundial de la Salud, el Cáncer Gástrico es el segundo tipo de cáncer más común en el mundo entero, las estadísticas mundiales de la incidencia y mortalidad por cáncer gástrico muestran variaciones geográficas. Una alta tasa fue establecida en Japón, América Central, Sur América y Asia Oriental. En países desarrollados las tasas han ido decreciendo como en Australia, Canadá y Estados Unidos (WHO, 1997).

Investigaciones epidemiológicas demuestran que el cáncer gástrico es más frecuente en hombres que en mujeres y que el bajo nivel socioeconómico es un factor asociado con un

rabbit food, antioxidants and water were administered to the fist ones. The first experimental group was fed with water corn and maize, the second was fed with broad beans (habas), water and salt). Neither of the experimental groups received antioxidants.

It was not possible to establish macroscopic changes in the gastric mucous after a 6-month follow up to the experimental and control groups. However, through the preparation of histologyc paraffin cuts from the gastric mucous, with hematoxiline – eosine coloring, it

was found that the experimental groups subjected to a broad beans (habas) diet, presented a rise in the cell proliferation, showed by the increment in the number of mitosis in the epithelium lining, whilst the group that received the broad beans (habas) and salt, a change into the glandular architecture, an increase in the mucine, metaplasia intestinal alterations and displasic changes with carcinoma areas in situ were shown.

Key words: Food and Cáncer, gastric carcinogenesis, gastric dysplasia.

alto riesgo de desarrollar cáncer gástrico (Howson et al, 1986).

A nivel de Colombia no se conocen estadísticas globales de la incidencia de cáncer gástrico. El Instituto Nacional de Cancerología con sede en Bogotá D.C., reportó que para el año de 1999 un total de 317 casos nuevos de neoplasias malignas del estómago, de los cuales el más frecuente es el de tipo intestinal, con una mayor afectación en hombres que en mujeres. (INC. 1999).

Según la revista Cáncer Incidente en el Municipio de Pasto, para el período comprendido entre 1999 y 2001 se registraron un total de 1725 casos nuevos de cáncer incluyendo pacientes del área rural y área urbana, siendo el cáncer gástrico el de mayor incidencia seguido por el cáncer de piel y los

linfomas no Hodgking. (Dirección Municipal de Seguridad Pasto 1999 – 2001).

Con respecto al microambiente gástrico como factor determinante en la aparición del cáncer gástrico se conocen estudios que reportan efectos mutagénicos directos de este sobre cultivos de *Salmonella Tiphimurium*. (Montes G et al, 1979). Estudios realizados por Correa P, muestran que existen tres componentes de la microecología gástrica que puedan estar relacionados con la carcinogénesis de estómago y entre ellos se citan a las lesiones histológicas progresivas de la mucosa, secreciones gástricas alteradas y factores dietarios, esta discusión se centra en la síntesis intragástrica de componentes N nitroso. Por otra parte, el mismo investigador en otra de sus publicaciones afirma que: “en áreas de alto riesgo de Nariño Colombia, muestran un excesivo consumo de maíz con una baja ingesta de vegetales verdes frescos. Los nitratos están presentes en el agua de las poblaciones de alto riesgo de cáncer”. (Correa Pelayo, 1981).

Varios estudios serológicos prospectivos y retrospectivos asocian la infección por *Helicobacter Pylori* con cambios inflamatorios en la mucosa gástrica y progresión hacia cambios de metaplasia, y aunque el papel biológico de esta bacteria en la génesis de los cambios neoplásicos no está claramente establecida, los daños indirectos en el DNA y el incremento en la proliferación del epitelio glandular secundario a la infección bacteriana pueden ser un factor de riesgo mayor. (Forman D, 1996).

El consumo de cereales (granos) y cáncer ha sido estudiado por varios investigadores a nivel mundial, entre otros se conoce un estudio prospectivo de cohortes en Estados Unidos en el riesgo de cáncer de estómago asociado al consumo de cereales, determinando un riesgo relativo de 1.8 ($p < 0.05$), Knell et al, 1991).

A nivel local existe un estudio ecológico en el cual se de un riesgo aumentado de cáncer gástrico en consumidores de habas. (Correa Pelayo, et al, 1983).

En cuanto al consumo de sal en exceso se ha observado a través de estudios experimentales en la mucosa gástrica de ratas que esta puede comportarse como un inductor de carcinogénesis en el epitelio glandular. (Takahashi et al 1984).

En China se observó que el consumo de soya salada relacionada con un elevado riesgo de displasia gástrica (Kneller et al, 1992).

El cáncer gástrico continua siendo un problema de salud pública muy importante en la región y a pesar de estar trabajando desde hace muchos años en la quimioprevención con el fin de erradicar el *Helicobacter pylori*, la incidencia de esta enfermedad no ha disminuido de manera significativa. Esto motivó a los estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad Cooperativa de Colombia sede Pasto, a proponer un trabajo de investigación experimental con modelos animales a fin de estudiar si existen alteraciones histopatológica en la mucosa gástrica de ratones relacionados con el consumo crónico de cierto tipo de alimentos. Por otra parte, como miembros de la comunidad científica de la Facultad de Medicina y habitantes de esta región se siente la “obligación” y el compromiso de conocer e investigar más profundamente los problemas de salud que afectan a nuestra comunidad, contribuyendo de esta manera a plantear posibles soluciones o recomendaciones que sirvan para modificar el curso natural de esta patología.

Es por lo anteriormente expresado que el objetivo general de la investigación es identificar si el consumo crónico de habas (*Vicia faba L.*), Maíz y Sal producen alteraciones macroscópicas en la mucosa gástrica de ratones de la cepa NIH exocriados (*Mus musculus*); y como objetivos específicos se propuso determinar si estas

alteraciones estaban relacionadas con la génesis del cáncer gástrico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Con el fin de dar cumplimiento a los objetivos se planteó un diseño experimental de tipo series cronológicas múltiples con post-pruebas únicamente en un grupo de control y tres grupos experimentales. Se trabajó con un total de 24 ratones repartidos así: 18 en los grupos experimentales y 6 ratones en grupo control.

Las variables del estudio fueron: tiempo de observación (1 a 6 meses), tipo de ingesta: (grupo control con concentrado para conejos, antioxidantes y agua, grupo experimental No. 1, consumió durante 6 meses maíz y agua, el grupo experimental No. 2 consumió habas y agua y el grupo experimental No. 3, consumió habas, sal y agua). Ninguno de estos grupos experimentales recibió antioxidantes durante el tiempo de exposición y el agua que recibieron es la que se consigue en el comercio para el consumo humano. Los cambios histopatológicos de la mucosa gástrica fueron estudiados en cortes por parafina, con la coloración de Hematoxilina – eosina, con la ayuda de un microscopio óptico.

Los animales se incluían al protocolo de alimentación una vez se destetaban y durante el período de seguimiento se midió mensualmente la ganancia de peso de cada uno de los ratones, pertenecientes a cada uno de los grupos de trabajo y posteriormente se sacrificaba un animal de cada grupo con el fin de estudiar macroscópicamente la mucosa gástrica, este proceso se repitió durante los 6 meses de observación.

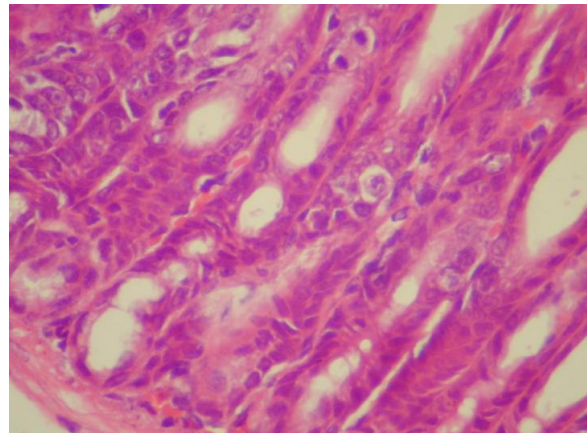
RESULTADOS

En los 6 meses de seguimiento se encontró que los animales del grupo control que recibieron concentrado para conejos, antioxidantes y agua, conservaron la mucosa gástrica en condiciones normales y obtuvieron una ganancia de peso

promedio normal esperada para la edad estando alrededor de 25 gramos al final del estudio.



Los animales que recibieron dieta a base de maíz y agua no mostraron una adecuada ganancia de peso, presentando signos de desnutrición llegando a pesar en promedio al final de la investigación 15g. Los estudios de la mucosa gástrica mostraron colonización de la misma por esporas de hongos, y no se encontró alteraciones histopatológicas importantes en la mucosa gástrica.



Mucosa Gástrica de ratones que consumieron habas de manera crónica.

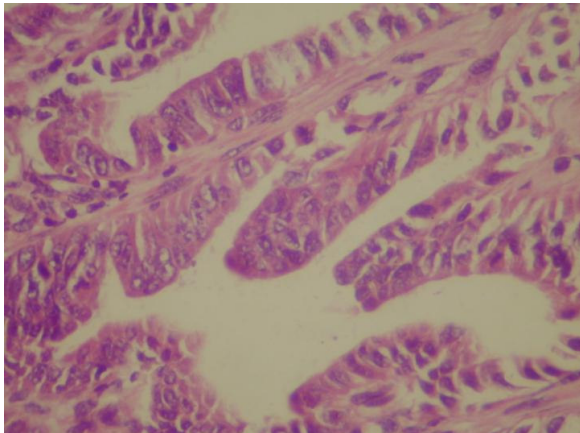
En el grupo que recibió durante los 6 meses de seguimiento una dieta a base de habas (*Vicia faba* L.) y agua, se encontró una adecuada

ganancia de peso muy parecida a la obtenida en el grupo control. Los estudios histopatológicos de la mucosa gástrica revelaron la presencia de un discreto infiltrado inflamatorio mononuclear y de PMN neutrófilos en la lámina propia, con aumento en el número de mitosis del epitelio de revestimiento, acompañados de atrofia leve. No se encontró cambios de metaplasia ni displasia durante el tiempo de seguimiento.

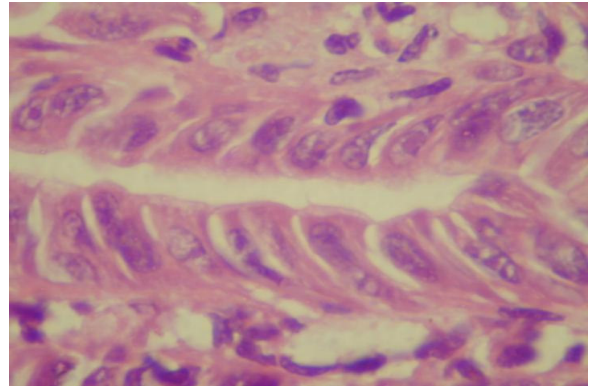
En el grupo que recibió habas (*Vicia faba* L.) sal y agua se observó una ganancia de peso adecuada durante todo el tiempo de observación muy similar al grupo control.

Los estudios macroscópicos no mostraron alteraciones, mientras a nivel microscópico se encontró un incremento en el infiltrado inflamatorio en la lámina propia de la mucosa gástrica con linfocitos y PMN neutrófilos.

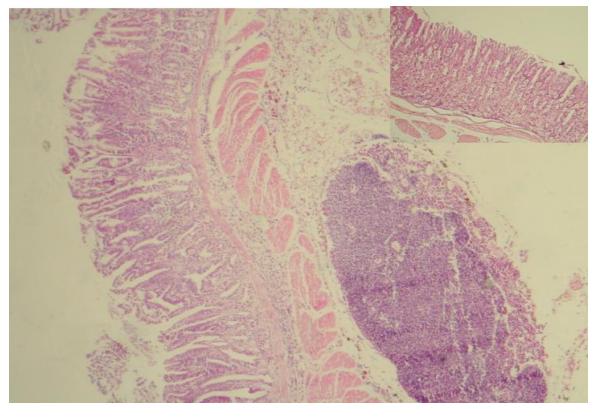
Durante los dos últimos meses de seguimiento se presentaron cambios de atrofia, metaplasia, aumento en la producción de mucina y cambios displásicos severos con focos de carcinoma in situ, acompañados de la presencia de acúmulos linfoides en la submucosa.



Muestra distorsión arquitectural y la presencia de glándulas tapizadas por células de núcleo atípicos con pseudo estratificación.



Observación de características nucleares de las células que tapizan el epitelio glandular. Se observa marcada anisocariosis con nucleolos conspicuos.



Mucosa Gástrica de ratón sometido a consumo crónico de habas y sal: Presencia de un ganglio linfático reactivo en la serosa

DISCUSIÓN

En la génesis del cáncer gástrico se plantean como factores de riesgo el estilo de vida, en donde los factores ambientales, dietéticos, infecciosos y genéticos pueden tener un rol importante en el establecimiento y evolución de la enfermedad.

Con respecto a la infección por *Helicobacter Pylori* se conoce por estudios de biología molecular que la cepa *H. Pylori* que expresa la proteína Cag A más el genotipo Vac A s1 m1, causará mayor efecto citotóxico e inmunogénico y por lo tanto, mayor daño a la mucosa gástrica y posible desarrollo del cáncer gástrico. (Crabtree JE, 1998).

En este estudio se encontró que la exposición crónica a alimentos como las Habas (Vicia faba L.) produjeron que los ratones expuestos a un aumento en la respuesta inmunológica evidenciada por la presencia de un infiltrado inflamatorio en la lámina propia de la mucosa gástrica con un incremento de la tasa mitótica en el epitelio de revestimiento glandular, lo anterior puede ser explicado por la presencia de metabolitos activos tóxicos para las células, presentes en las habas (Vicia faba L.) o a la presencia de sustancias inductoras de la mitosis, conocidas como mitógenos.

Al combinar las habas y la sal en la dieta administrada los efectos citotóxicos fueron más evidentes y aunque se reconoce a la sal como una sustancia capaz de inducir carcinogénesis en el epitelio glandular (Takahashi, et al 1983), se cree que en este estudio los hallazgos obtenidos provienen de un efecto sumativo entre un agente probablemente inductor de la proliferación celular, que podrían ser algunos metabolitos de las habas (Vicia faba L.) y un efecto citotóxico del consumo de sal, que serían los responsables directos de la reprogramación celular, llevando a la aparición de atrofia, metaplasia y displasia, incluyendo en carcinoma in situ.

Estos hallazgos estarían en concordancia con las teorías de la carcinogénesis química (Tennant R. Et al 1997), en las que se afirma que la aparición de una neoplasia está basada en una lesión genética no letal, en este caso producida por agentes ambientales como los alimentos, que se pueden comportar como carcinogénicos directos o como procarcinogénicos, acompañada de un inductor de la proliferación celular, papel que podría ser cumplido por algunos metabolitos activos presentes en las habas (Vicia faba L.).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Si bien es cierto que el trabajo fue llevado a cabo con animales de experimentación, en este caso ratones de la cepa NIH, ratones exocriados, (*Mus musculus*). Algunas de las

conclusiones aquí obtenidas, guardando las proporciones, pueden contribuir a la comprensión de la carcinogénesis gástrica en humanos.

En el anterior estudio se encontró que en efecto, la carcinogénesis gástrica es de tipo multifactorial, jugando un papel crucial el tipo de alimentación al cual las personas se exponen de manera crónica.

En este trabajo se encontró una relación directa entre el consumo crónico de habas y sal con la aparición de un espectro de alteraciones histomorfológicas en la mucosa gástrica que pueden generar con el tiempo un cáncer gástrico.

La recomendación de este estudio es divulgar a la comunidad científica y a la sociedad interesada los resultados preliminares de este estudio y comprometer a los estudiantes, profesores y directivos de la Universidad para que se continúe una segunda fase de esta investigación tendiente a corroborar los hallazgos hasta aquí obtenidos y motivarlos para que se presenten nuevas ideas que puedan enriquecer la investigación aglutinando a docentes de otras facultades y disciplinas del conocimiento.

BIBLIOGRAFÍA

CENTRO DE ESTUDIOS EN SALUD. . Sección Municipal de Seguridad Social en Salud. Cáncer incidente en el municipio de Pasto. Universidad de Nariño 1999 – 2001, 2002.

CORREA PELAYO and Tannenbaun. Microecology of Gastric Cáncer. N-nitroso compounds. 1981.

CORREA PELAYO. Epidemiology of gastric cáncer and its precursor lesions, cáncer and its precursor lesions, cáncer gastrointestinal. 1981.

CORREA PELAYO. Chronic atrophic gastritis as a precursor of cáncer. Precancerous lesion of the gastrointestinal tract. 1983.

CRABTREE, JE. Role of cytoquines in pathogenesis of Helicobacter pylori-induced mucosal damage. Digestive Disease & Sciences 1998; 34(9): 456-555.

E-mail: haroldbolaños8@hotmail.com

FORMAN D. Helicobacter pylori and gastric cancer: Scand J Gastroenterol Suppl 214:31; discussion 40-30, 1996.

MONTES Guillermo, CUELLO Carlos, GORDILLO Guido, PELON William, JOHNSON William y CORREA Pelayo. Mutagenic activity of gastric juice. Cáncer Letters, 7 (1979) 307-312.

HOWSON CP, HYYAMA T and WYNDER EL. The decline in gastric cancer: Epidemiology on an Unplanned Triumph epidemiol. Rev 8 1-27. 1986.

REGISTRO INSTITUTO NACIONAL DE CÁNCER. Instituto Nacional de Cáncerología – E.S.E, 1999.

KNELLER RW, MCLAUGHLIN Jk, BJELKE E, SCHUMAN IM, BLOT WJ, WACHOLDER S et al. A cohort study of stomach cancer in a high risk American population cancer 68, 672-678.1991.

KNELLER RW, GUO WD, HSING AW, CHEN JS, blot WJ, Li JY et al. Risk factor for stomach cancer in sixty – five Chinese counties cancer epidemiol biomark prev. 1 113-118. 1992.

TENNANT R, et al: Chemical carcinogenesis. In Franks LM, Teich NM(eds) : An introduction to the Celular and Molecular Biology of cancer, 3rd ed, Oxford University Press, 1997, p 106.

TAKAHASHI M, KOKUBO T, FURUKAWA F et al. Effect of high salt diet on rat gastric carcinogenesis induced by n-methyl n-nitrosoguanidine. John J C Cáncer Res 1983. 7428-34.

WHO, World Healt Organization. The World Health Report Geneva 1997.
