

# Cáncer digestivo y calidad del agua de consumo<sup>12</sup>

Bibiana Matilde Bernal Gómez<sup>13</sup>

## Introducción

El cáncer digestivo es un término que abarca diferentes tipos de cáncer que afectan al aparato digestivo, desde la boca hasta el ano (1). Según el órgano o la célula donde se origina, se pueden clasificar en: cáncer de la cavidad oral, de lengua y glándulas salivales; cáncer de esófago; cáncer de la unión gastroesofágica; cáncer gástrico; cáncer de intestino delgado, cáncer colorrectal y cáncer anorrectal. Además, se incluyen dentro de los cánceres digestivos las neoplasias que afectan a las glándulas digestivas, como el hígado, el páncreas, la vesícula biliar y los conductos biliares.

Estos cánceres suelen tener un fenotipo celular similar, ya que se originan en un mismo vestigio endodérmico (1,2). El cáncer pancreático es uno de los más estudiados por su asociación con los tóxicos ambientales, con diferencias según la geografía, la ocupación y el género. El cáncer de la vesícula biliar y los conductos biliares también tienen una base genética fuerte, pero su presentación puede estar influenciada por un factor ambiental desencadenante (1). En este libro nos enfocaremos en el cáncer gástrico y el colorrectal, que son dos de los más prevalentes en el departamento de Boyacá. Sin embargo, es

---

12 doi: <https://doi.org/10.19053/uptc.9789586608459.4>

13 Docente e investigadora de la Escuela de medicina de la Uptc. Grupo de Investigación Biomédica y de Patología de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

posible que los factores etiológicos de estas dos enfermedades sean comunes para los cánceres hepático, pancreático, de la vesícula biliar y los conductos biliares, especialmente por las relaciones ambientales con los compuestos denominados ácido dicloro y tricloroacético y el cáncer de hígado.

Su relación con el ambiente puede resumirse en esta tabla:

**Tabla 1.** Tipos de cáncer digestivo de acuerdo a su subtipo histopatológico y atribución ambiental según referencias de metaanálisis con base en estudios de cohortes o casos y controles

ÓRGANO	SUBTIPO HISTOLÓGICO	ATRIBUCIÓN AMBIENTAL	REFERENCIAS
Hígado	Carcinoma hepatocelular	Aflatoxina B1	(3)
Páncreas	Adenocarcinoma pancreático	Alcohol / alcohol y tabaco	(4)
Estómago	Adenocarcinoma	Asbestos / Helicobacter pylori / Nitrosaminas / trihalometanos	(5-7)
Colon	Adenocarcinoma		(8,9)
Vesícula biliar	Carcinoma	Portador crónico de Salmonella typhi	(10)

**Fuente:** elaboración propia.

El cáncer gástrico es una de las neoplasias malignas con mayor mortalidad en el mundo, con particular afectación en el mundo en desarrollo. En Colombia, tiene una tasa de mortalidad que va de 10 a 17 casos por cada 100.000 habitantes, siendo muy alta en los departamentos de Caldas y Quindío, situación que cambió en la última década, pues tradicionalmente habían sido los departamentos de Boyacá y Nariño donde era más frecuente (11). Esta es una enfermedad crónica degenerativa con alta morbilidad y mortalidad. Su detección temprana y tratamiento oportuno son clave para mejorar este problema de salud pública. Sin embargo, en Boyacá, en Colombia y en el mundo, se suele diagnosticar en etapas avanzadas, lo que aumenta los costos sanitarios. Aunque su incidencia en mujeres ha disminuido en Colombia, se espera que su diagnóstico sea más precoz en nuestra región gracias a

una mejor formación de los profesionales de salud (12). Esta enfermedad es indolente y se manifiesta por síntomas como la anemia, relacionados con el daño de la mucosa gástrica. Muchas veces, el paciente y su médico confunden el dolor con el consumo de la comida con gastritis o úlcera por estrés. Por eso, es importante realizar una endoscopia temprana en zonas de alta frecuencia de cáncer gástrico para evitar el subdiagnóstico (13). El cáncer de estómago tiene dos variantes principales según la clasificación de Lauren: intestinal y difuso de células en anillo de sello y es una enfermedad genéticamente diversa, con subvariantes según los genes involucrados. Se asocia con infección por virus como el Epstein-Barr, que se extiende hacia el esófago. Tiene una alta variabilidad genómica, con muchas mutaciones intratumorales (TMLs). Algunas de estas mutaciones afectan a genes de reparación del DNA (MSI-H o POLE) o a proteínas de membrana como las acuaporinas o las mucinas como las de tipo MUC 6, 9 y 16 (14,15). Estas características genómicas permiten subtipificar el cáncer gástrico en cuatro grupos moleculares diferentes, según el proyecto TCGA (*The Cancer Genome Atlas Program - National Cancer Institute*). Estos grupos tienen implicaciones clínicas, ya que se relacionan con la complejidad clonal, las mutaciones *driver* o *passengers* y la supervivencia de los pacientes, pero el cáncer se forma por varios eventos de la carcinogénesis química, que implican la iniciación (transformación tumoral), la progresión (proliferación neoplásica) y la metástasis (invasión a otros órganos).

Los carcinógenos ambientales influyen en el desarrollo de esta enfermedad, como el exceso de sal o los pesticidas en los alimentos (16). Así entonces, las buenas prácticas de consumo de agua de calidad idónea, buenas prácticas agrícolas para alimentos y agroindustria y de protección ambiental, han repercutido en el hecho de la disminución en la incidencia del cáncer gástrico, pero no la vulnerabilidad genética de la población más afectada (17,18). La relación entre el exposoma (factores ambientales y vitales) y el exoma (cambios genéticos) (19), es clave para entender el cáncer digestivo como lo son el de orofaringe (19) y, posiblemente, el gástrico y sus variantes genómicas. Para reducir su incidencia, se deben mejorar la calidad del agua, la prevención del tabaquismo, el control de carcinógenos en los alimentos y el acceso a la endoscopia. Además, se debe identificar la vulnerabilidad

genética de los pacientes con síntomas gástricos y hacer más tamizaje para neoplasias y condiciones preneoplásicas en poblaciones de riesgo.

El adenocarcinoma gástrico es un cáncer gástrico de muy mal pronóstico cuando se diagnostica en etapas oncológicas avanzadas y su posibilidad biológica se basa en el alto potencial replicativo del epitelio digestivo que *per se* puede contener múltiples lesiones genéticas en población sana. Sin embargo, se han identificado lesiones previas asociadas a gastritis crónica atrófica y metaplasia intestinal, las dos relacionadas con la respuesta inmunitaria a *Helicobacter pylori* (carcinógeno de tipo 2A). Para su historia natural, se han establecido 3 etapas carcinogénicas: la primera de iniciación o carcinogénica, la segunda asintomática y la tercera sintomática (20).

El cáncer colónico se origina en el intestino grueso, tiene dos localizaciones (derecha e izquierda) y tres subtipos histopatológicos (bien, moderadamente y mal diferenciado). Este se asocia con una dieta rica en alimentos quemados y carne, y pobre en fibra. Existen dos subtipos epidemiológicos: uno con mutaciones genéticas APC y KRAS (abreviaturas de los genes APC o *adenomatous polyposis coli* y KRAS: oncogén homólogo al virus Kirsten de sarcoma de rata), que se origina en pólipos adenomatosos, y otro esporádico que no tiene etapas previas. El primero tiene un proceso degenerativo genético que afecta la producción de mucina y la invasión del estroma. El segundo es más frecuente en Boyacá y se relaciona con la calidad del agua (21,22). Ambos tienen un mal pronóstico según el compromiso de ganglios linfáticos y otros órganos. Los síntomas pueden ser obstrucción o sangrado. Una dieta saludable reduce el riesgo de cáncer colónico (23) y debe suponerse que en su formación factores de inestabilidad satelital genética, moleculares y de interacción genoma-exposoma desempeñan un rol similar como lo que se describe del cáncer de estómago.

## Metodología

Este trabajo buscó la literatura científica más relevante sobre subproductos de desinfección en el agua de consumo humano y el cáncer digestivo, usando las etapas de la revisión integrativa descrita en la presentación del libro. Las primeras búsquedas se orientaron a encontrar estudios de causalidad entre algunos de dichos subproductos de desinfección (SPD) entre los que se

identificó como más preponderante al nitrato en el agua de consumo humano, relacionado con el cáncer gástrico y colónico.

Para lo anterior, se usó la base de datos PubMed con los descriptores *Mesh: Nitrate OR Water OR Drinking water AND cancer, AND digestive cancer, AND colorectal cancer.*

A continuación, se filtraron los estudios ambientales y epidemiológicos publicados entre 2013 y 2023. Cabe anotar que se excluyeron los estudios que solo midieron variables moleculares, microbiológicas, histopatológicas, radiológicas o farmacológicas no relacionadas con químicos ambientales. Se incluyeron solamente estudios denominados como RCT del inglés, *randomized control trial* o ensayos clínicos aleatorizados.

De los 141 resultados obtenidos, se descartaron 31 por no cumplir los criterios de inclusión. De los 110 restantes, algunos se centraron en la epidemiología, la relación de células y ambiente con la carcinogénesis de la bacteria *Helicobacter pylori*. Estos estudios se revisaron para extraer algunas ideas, pero se excluyeron del análisis. Se extrajeron datos de 92 artículos en los que se relaciona el agua de consumo con el cáncer digestivo a nivel mundial.

Con el fin de identificar los estudios de mayor robustez científica en cuanto a la exposición a trihalometanos y cáncer digestivo, se hizo un análisis con base en estudios clínicos de asociación entre este tipo de agentes y la enfermedad humana por medio de seleccionarlos en un filtro, del cual se incluyó: estudios hechos en seres humanos, de 8.862 artículos con diferentes enfoques, 45 pasaron el filtro de selección para estudios clínicos de los cuales, 27 fueron clasificados como ensayos clínicos aleatorizados (RCT), 6 en los últimos 10 años. Para el análisis de este libro, se excluyeron los resultados de investigaciones relacionados con procedimientos anestésicos y odontológicos.

Con la aplicación de una búsqueda similar, se seleccionaron 51 estudios en la base de datos de PubMed con las palabras clave “*Bromo in by products disinfection*”, ubicados temporalmente desde 1990, de estos, 11 fueron ensayos aleatorizados.

Adicionalmente a esta búsqueda, se recurrió a literatura gris de origen latinoamericano obtenida de los buscadores de Google y de la biblioteca virtual en salud (BVS) de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), por medio de descriptores (*Decs* y *Mesh*) sobre cáncer gástrico, cáncer de colon y exposición crónica a subproductos de desinfección del agua de consumo humano.

## Resultados

La infección de la mucosa gástrica por la bacteria *Helicobacter pylori* ha disminuido principalmente en los países desarrollados y ha llegado a una meseta en los países en desarrollo y en vías de industrialización (24), debido a que se asume como verdadero una carga de contribución de aproximadamente un 90 % del cáncer gástrico a la infección crónica por dicha bacteria (ídem).

La gastritis crónica precarcinogénica, causada por la infección de la bacteria *Helicobacter pylori*, se mantiene por su contagio en un contexto familiar y con unas condiciones de higiene y saneamiento ambiental deficientes, incluyendo la falta de agua potable (25). Además, la infección puede persistir o reinfectarse por la resistencia al tratamiento antibiótico o por otros factores de riesgo de cáncer gástrico, como el tabaquismo y una dieta desequilibrada (26).

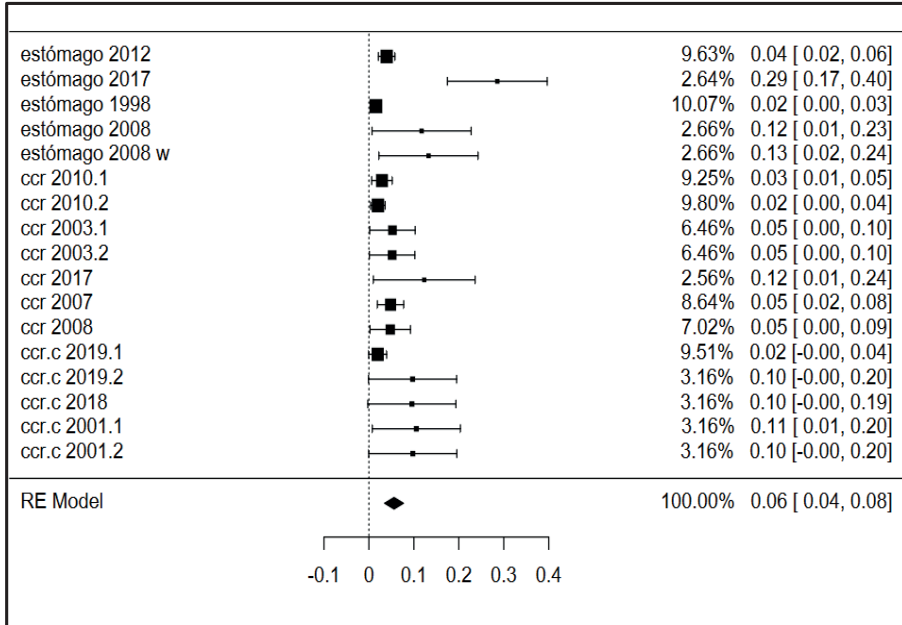
Una dieta balanceada, rica en frutas y vegetales limpios y frescos, así como con una cantidad menor de alimentos procesados con abundante sal, tiene también un efecto protector contra la infección (27), pues se ha comprobado que los alimentos y la manera de prepararlos, así como el agua de consumo, tienen un rol participante en la transmisión del *Helicobacter pylori* (28). Al ser la infección por esta bacteria muy común, es necesario investigar qué otras sustancias contribuyen al daño mutagénico que causa el cáncer gástrico, ya que no todos los infectados por esta bacteria lo desarrollan. Actualmente, también existen investigaciones donde se estudia su asociación con cáncer de colon.

Se ha identificado en cultivos celulares un papel importante de la coinfección con otras bacterias reductoras de nitratos, usualmente aisladas de pacientes

con gastritis atrófica, las cuales parece ser promueven la inflamación persistente *In Vitro* por la activación del ciclo celular a partir de MAPK, una posible ruta de aparición de la neoplasia (29) y se ha identificado en modelos *In Vivo*, su acción sinérgica del crecimiento celular.

Los resultados mostraron que la contaminación del agua con nitratos es un factor de riesgo para el cáncer digestivo, particularmente el gástrico, según varios metaanálisis de calidad y robustez científica (30-32). Sin embargo, no se encontró suficiente evidencia para el cáncer de colon con un nivel similar de exposición. Los nitratos y los nitritos provienen de fuentes superficiales o profundas, como fertilizantes, agroquímicos y actividad antrópica. Estos compuestos forman óxidos nitrosos (NOCs), entre los que las N-nitrosaminas son las más carcinogénicas para los humanos. La dosis de nitrosaminas tiene un gran peso epidemiológico, así como la interacción entre factores genéticos y ambientales. La dificultad para establecer la causalidad se debe al desconocimiento del efecto o peso epidemiológico que tienen el tabaquismo, el consumo de alcohol, una pobre nutrición desde la infancia, así como una exposición continua a múltiples contaminantes ambientales. Se encontró un *Odds Ratio* de 1,91 por cada 10 mg/L de incremento del ion nitrato en el agua de consumo. La siguiente gráfica resume los datos escogidos para el metaanálisis liderado por Picetti *et al.* (32).

**Figura 1.** Asociación entre cáncer y exposición a nitratos en el agua de consumo humano: cáncer de estómago; ccr: cáncer colorrectal; ccr.c: cáncer colorrectal y de colon. Fuente: elaboración propia con los datos tomados de Picetti *et al.* (32).



El nitrógeno es un elemento vital que se absorbe y elimina por el sistema digestivo. Una parte se transforma en nitrito y nitrato, los dos carcinógenos. La Organización Mundial de la Salud recomienda unos niveles máximos de nitrato y nitrito en el agua potable, pero muchos países los superan. Esto se vincula con un mayor riesgo de cáncer digestivo.

También existen estudios que asocian el arsénico en el agua con el cáncer urotelial. Todos los metabolitos del arsénico incrementan el riesgo de este cáncer y probablemente contribuyan con un peso o carga atribuible, al de tipo gastrointestinal. Se requiere mayor investigación para confirmar esta relación, pero la exposición al arsénico del agua de consumo humano es la principal vía causal de cáncer en poblaciones altamente expuestas.

Se encontró que el nitrato en el agua es un factor de riesgo para el cáncer gástrico, según varios metaanálisis entre los que se encuentran los elaborados



por Essien *et al.* (31) y Picceti *et al.* (32). Sin embargo, no se halló evidencia suficiente para obtener una concentración asociada con el cáncer de colon. El nitrato proviene de fuentes superficiales o profundas, como fertilizantes, agroquímicos y actividad antrópica y se transforma en nitrito. La dosis de nitrito tiene un gran peso epidemiológico, así como la interacción entre factores genéticos y ambientales.

En el estudio hecho por Hao en 2020 (33), se encontró que uno de los factores de protección para no desarrollar cáncer digestivo, particularmente el gástrico, una vez controlados determinantes sociales y biológicos de confusión estadística, fue que quienes no lo tuvieron del condado de Shenyang, provincia de Jiangsu hervían más frecuentemente el agua de consumo y la tomaban de manera más frecuente. En India, Pinky Taneja en 2017 (34) encontró que la dosis de riesgo de los nitratos para el desarrollo de un incremento del riesgo de cáncer digestivo fue la de un valor superior a 45 mg/L de nitratos en el agua de consumo, esto obtenido de un estudio anidado de casos y controles. Es importante resaltar que la dieta rica en estos componentes y procedente de vegetales puede llegar a contener entre 10 mg y 100 mg de nitratos por cada 100 gramos de vegetales (35,36). Sin embargo, no se ha identificado estadísticamente una asociación causal o un efecto protector versus los otros componentes de las verduras.

Con referencia a los trihalometanos, el riesgo superior de cáncer ante la exposición crónica a subproductos de desinfección se ha identificado en estudios de cohortes y dicha asociación entre la exposición al agua de consumo humano muestra un incremento entre la exposición a trihalometanos por vía oral y la exposición dérmica durante el uso de piscinas, con significancia estadística para el cáncer de vejiga (37-39), aunque no es el único factor contribuyente. Noxas ambientales como el consumo de sacarina y otros edulcorantes, cuya carcinogénesis ha sido explorada e identificada en ratas desde hace tres décadas, se convierten en carga de causalidad vigente asociada (40-43).

En cuanto a la asociación entre los trihalometanos y el cáncer digestivo, podemos documentar que al ser los trihalometanos subproductos de la

desinfección del agua con cloro, hay una relación entre la exposición al agua con trihalometanos por vía oral y dérmica, especialmente en piscinas, como decimos para el cáncer de vejiga incluso con sus cambios epigenéticos (41) pero menos robusta para cáncer de colon y no se encontró una asociación estadística significativa con otros tipos de cáncer digestivo. Esto puede deberse a la etiología multifactorial del cáncer y a la presencia de sesgos y variables de confusión, así como por la superposición de otros agentes carcinógenos.

Por último, se estudió el efecto de los ácidos tricloroacético y dicloroacético en el cáncer digestivo. Estos ácidos son también subproductos de la desinfección del agua con cloro. Se ha comprobado su efecto carcinogénico en animales de laboratorio, especialmente en el hígado. En humanos, se encontró una relación entre la disminución de los índices plaquetarios y la presión arterial con el incremento urinario de estos ácidos (38). Esto podría relacionarse con el riesgo de enfermedad crónica mieloproliferativa. Sin embargo, no se ha confirmado su efecto en el cáncer digestivo. En los resultados de 4 ensayos clínicos aleatorizados (RCT) en los que está definido el fenómeno de exposición aguda, no se encontró una asociación estadística entre estos compuestos y el desarrollo de cáncer digestivo: ni linfoma, ni carcinoma o sarcoma. No obstante, se identificó una asociación con hipospadias, una anomalía congénita del meato uretral masculino y la exposición mixta con los trihalometanos, como hemos anteriormente escrito también con el cáncer de vejiga (42,43) y el cáncer pancreático pero dependientes de la función renal y hepática (44,45).

Con referencia a los 51 estudios obtenidos de la búsqueda “*Bromo in by productos disinfection*” solo 11 fueron ensayos aleatorizados (RCT) y en ninguno se encontró una asociación estadística significativa. Este hecho es común en los resultados de investigación sobre causalidad, cuando la etiología tiene factores múltiples y algunos de ellos inducen a sesgos y variables de confusión.

En animales de laboratorio, se ha comprobado el efecto carcinogénico por la presencia de la presencia de los ácidos tricloroacético (TCA) y dicloroacético.

Sin embargo, no se ha comprobado su efecto en modelos de exposición humana basados en el consumo de agua. La toxicidad hepática y la carcinogénesis están relacionadas con el aumento del daño causado por los dos ácidos, ya que ambos son considerados agentes agonistas del cloroformo y eventualmente incrementan su toxicidad. El TCA solo aumenta la toxicidad renal, pero su actividad como carcinógeno depende del incremento del daño renal y se ha identificado la aparición de hepatocarcinoma en ratones. Un estudio de cohortes realizado en jóvenes con una media de 27 años y un índice de masa corporal de  $23.5 \text{ Kg/m}^2$ , cuya tasa de tabaquismo fue menor del 38.2 % y con una mayor frecuencia de consumo de alcohol (57.8 %), identificó una relación entre la disminución de los índices plaquetarios PDW medidos y la presión arterial, debido al incremento urinario de los ácidos tricloroacético y dicloroacético medidos en orina (38,45-47).

Aunque se requiere mayor claridad en este aspecto, se ha sugerido que podría estar relacionada con el riesgo de enfermedad crónica de tipo mieloproliferativa (leucemia mieloide crónica u otro tipo de cáncer). Se ha observado una gran diversidad en la expresión de tumores en ratones después de la exposición a dosis de 26.67 a 20 milimoles litro de TCA en el agua de bebida. Este efecto se ha identificado desde las 7 semanas de edad y hasta el primer y segundo año de exposición. La exposición al TCA es capaz de alterar el desarrollo ocular en el modelo de ratón con dosis de 500 miligramos por kilogramo por día; También se ha identificado que puede afectar el desarrollo de la rata Fisher en combinación con el ácido retinoico; esta mezcla es la que produce una teratogénesis similar al aumento de la vitamina A (48).

Con los estudios realizados en Latinoamérica que se han planteado la hipótesis de que los subproductos de desinfección (SPD) presentes en el agua de consumo humano pueden estar asociados a mayor riesgo de cáncer digestivo han sido escasos y con resultados contradictorios. El objetivo de este trabajo ha sido analizar el riesgo de cáncer gástrico y de colon, por exposición a SPD en el agua potable, en la población boyacense, y estimar la fracción atribuible al cáncer (FAC) de este factor. Un estudio en Costa Rica no encontró ninguna relación entre la mortalidad por el cáncer gástrico y el agua de consumo (49).

Triana *et al.* (50) calcularon un AVAD de cáncer gástrico en Colombia con una proyección del Censo del año 2005 del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), involucraron los años de vida potencialmente perdidos (AVPM), por su letalidad y lo compararon con estudios regionales en Chile, identificando tanto en la incidencia, morbilidad y mortalidad, similitudes en sus datos. Para evaluar la carga de la enfermedad en Colombia encontraron que, a pesar de ser un país de alta incidencia, la tasa de AVAD de 304 por 100.000 habitantes, es similar a países desarrollados con incidencia intermedia, infiriendo, entre otras causas, que existe probablemente un subdiagnóstico (50,51). Dichos autores recalcan la importancia de mejorar el registro a nivel municipal, departamental y nacional y la ausencia de publicaciones de conexión del cáncer digestivo con el agua de consumo humano.

Barreto *et al.* (51), publicaron un estudio con la carga del cáncer gástrico para Tunja de 2010 a 2019, en el que es relevante que se perdieron 34,2 AVAD por cada 1.000 personas, a causa del cáncer gástrico en la capital del departamento; dicha carga en salud pública es notoriamente diferente, presentándose más la enfermedad en grupos de edad más joven de forma comparativa (51). Pardo y Cendales (52) encontraron de 2007 a 2011 una tasa de cáncer gástrico de 25,9 en hombres y de 15,8 casos para mujeres por cada 100.000 habitantes; Cuspoca (53) en 2018, como parte del semillero de investigación EMAC (evaluación de moléculas asociadas a cáncer) de la Uptc, junto al semillero GRECO de la escuela de medicina de la Uptc, identificó una tasa de incidencia de 181,7 por 100.000 habitantes con datos de 2010 a 2015, lo cual ha venido en aumento para 2021-2022, obteniéndose una tasa de 157,97 por 100.000 habitantes para cáncer gástrico y 201,9 por 100.000 para cáncer de colon y recto. En 2015 se identificó como zonas de alto riesgo para cáncer digestivo los municipios de Norte y Gutiérrez (San Mateo, Socotá, Tópaga y Tutazá), de la Provincia Centro, Oicatá y Viracachá, y en Tununguá, municipios además relacionados con una mayor longevidad de sus habitantes (53). Caicedo midió su prevalencia entre 2008 y 2013, producto de un proyecto de investigación de la Uptc, identificando que Boyacá superó la tasa global reportada en Colombia en periodos previos, enfocándose en que la mayor magnitud y presencia de factores modificables se encuentran en las Provincias Centro, Valderrama, Márquez, La Libertad, Norte, Tundama y Sugamuxi (54).

Los resultados preliminares del proyecto “Análisis de riesgo por exposición de la población boyacense a subproductos de desinfección presentes en el agua potable y la fracción atribuible al cáncer”, financiado por Minciencias y ejecutado por la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, la Universidad de los Andes y la Secretaría de Salud de Boyacá, durante el periodo 2021-2023, muestran que el cáncer gástrico tiene una alta incidencia y mortalidad en Boyacá, con una distribución geográfica heterogénea que coincide con zonas de mayor longevidad. Los niveles de SPD encontrados en el agua potable también varían según los municipios, siendo más altos en aquellos con las fuentes más afectadas. Para dirigir la hipótesis de estudio del presente libro se tomó en cuenta los hallazgos de Borda (55), quien encontró que los valores promedio y máximos de los trihalometanos permitidos medidos en el agua potable de una planta regional ubicada en el departamento de Cundinamarca, Colombia, fueron cloro residual con un valor promedio de 0.8 (mg/L) y un valor máximo de 2.5 (mg/L) y los trihalometanos THM en promedio 0.05 (mg/L), máximo de 0.2 (mg/L) y los AHA, promedio de 0.03 (mg/L) y máximo de 0.1(mg/L); algo similar a los obtenidos por Vallejo en el eje cafetero (56), que determinaron los niveles de trihalometanos en aguas de consumo humano por microextracción en fase sólida con cromatografía de gases en Pereira, Colombia. El estudio de Arias-Sosa y Cuspoca (53) estimó las tasas de incidencia y mortalidad a nivel municipal en Boyacá, entre 2010 y 2015, y mostró la relación con factores geográficos y demográficos. El estudio de Barreto *et al.* (51), estimó la carga de enfermedad por cáncer gástrico en Boyacá entre 2010 y 2018, usando los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) como indicador. Con los resultados obtenidos de los 4 estudios anteriores y con base en niveles tóxicos referidos (55), se llevó a cabo un análisis estadístico que revela que existe una asociación positiva entre la exposición a SPD y el riesgo de cáncer gástrico, siendo más fuerte para los THM que para los AHA. El riesgo relativo (RR) estimado para los THM es de 1.5 (IC 95 %: 1.2-1.9), mientras que para los AHA es de 1.2 (IC 95 %: 0.9-1.6). El riesgo relativo se calculó de acuerdo con Llorca (citado en el capítulo 1, referencia 46), por lo que la fracción atribuible al cáncer fue calculada para los trihalometanos con un valor del 30 %; lo que significa que el 30 % de los casos de cáncer gástrico podrían atribuirse a la exposición a este SPD en Boyacá. Con los

valores obtenidos en este proyecto, Minciencias, liderado por el convenio Uptc, UniAndes y la Secretaría de Salud con código SGI 3290 de la Uptc, se desarrolló un modelo de regresión lineal, identificándose que existe una relación entre una mayor concentración de los subproductos de desinfección, dato total obtenido de la tabla: “Características y concentración total de SPD de los sistemas muestreados, de acuerdo con la población urbana proyectada para el año 2022”. El modelo se construyó con las tasas de 2021 para cáncer gástrico de los 15 municipios, identificándose su asociación estadística con una significancia de p de 0,024 (58), sin un ajuste a otros factores de riesgo modificables, lo cual demuestra la importancia de estudiar al cáncer digestivo como un problema de salud pública en Boyacá, y que los SPD presentes en el agua potable podrían ser un factor contribuyente a su etiología.

## Desafíos y perspectivas

Se recomienda implementar medidas de control y vigilancia de la calidad del agua potable, así como promover hábitos de prevención y detección temprana del cáncer gástrico y de colon en la población. Asimismo, se sugiere llevar a cabo estudios más amplios y con diseños más robustos que clasifiquen mejor la carga atribuible. Con respecto al cáncer de colon, la asociación puede ser similar, pero se requiere mejorar la atribución, ajustando las cargas de edad y peso para la enfermedad y las de otros determinantes sociales y biológicos, algunos relacionados con la dieta y la cultura, de probable mayor contribución epidemiológica. No existe evidencia actual de estudios de cohortes o casos y controles sobre esta enfermedad en Boyacá. Esta oportunidad de contar con datos de mediciones primarias de un agente etiológico, químico y carcinógeno, como lo son casi la totalidad de los subproductos de desinfección (SPD) en el agua de consumo, nos plantea el reto de seguir buscando evidencia significativa para el control de estas patologías. Por lo tanto, al ser estos modificables por las regulaciones locales, nacionales e internacionales, se podría disminuir la carga atribuible del cáncer digestivo a los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel nacional. Además, reducir un factor de exposición puede disminuir los costos sanitarios y el impacto familiar de este problema de salud.

## Referencias

1. Kumar V, Abbas AK, Aster, JC. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional (10ª ed.). 2021. Elsevier.
2. Sadler TW. Langman, Embriología Médica (15ª ed.). 2021. Wolters Kluwer.
3. Lu W, Zheng F, Li Z, Zhou R, Deng L, Xiao W, Chen W, Zhao R, Chen Y, Tan Y, Li Z, Liu L, Tan D, Liu N. Association Between Environmental and Socioeconomic Risk Factors and Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022 Feb 18; 10:741490. doi: 10.3389/fpubh.2022.741490. PMID: 35252078; PMCID: PMC8893961.
4. Grigor'eva IN. [Pancreatic cancer risk: alcoholic and non-alcoholic beverages]. *Ter Arkh*. 2022 Feb 15; 94(2):265-270. Russian. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201375. PMID: 36286749.
5. Lee YC, Chiang TH, Chou CK, Tu YK, Liao WC, Wu MS, Graham DY. Association Between Helicobacter pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016 May;150(5):1113-1124.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.028. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26836587.
6. Ghasemi-Kebria F, Semnani S, Fazel A, Etemadi A, Amiriani T, Naeimi-Tabiei M, Hasanpour-Heidari S, Salamat F, Jafari-Delouie N, Sedaghat S, Sadeghzadeh H, Akbari M, Mehrjerdian M, Weiderpass E, Roshandel G, Bray F, Malekzadeh R. Esophageal and gastric cancer incidence trends in Golestan, Iran: An age-period-cohort analysis 2004 to 2018. *Int J Cancer*. 2023 Jul 1;153(1):73-82. doi: 10.1002/ijc.34518. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36943026.
7. Di Ciaula A. Asbestos ingestion and gastrointestinal cancer: a possible underestimated hazard. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;11(5):419-425. doi: 10.1080/17474124.2017.1300528. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28276807.
8. Villanueva CM, Espinosa A, Gracia-Lavedan E, Vlaanderen J, Vermeulen R, Molina AJ, Amiano P, Gómez-Acebo I, Castaño-Vinyals G,



Vineis P, Kogevinas M. Exposure to widespread drinking water chemicals, blood inflammation markers, and colorectal cancer. *Environ Int.* 2021 Dec;157:106873. doi: 10.1016/j.envint.2021.106873. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34543938.

9. Helte E, Säve-Söderbergh M, Larsson SC, Martling A, Åkesson A. Disinfection by-products in drinking water and risk of colorectal cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2023 Aug 8:djad145. doi: 10.1093/jnci/djad145. Epub ahead of print. PMID: 37551954.

10. Nagaraja V, Eslick GD. Systematic review with meta-analysis: the relationship between chronic *Salmonella typhi* carrier status and gall-bladder cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Apr;39(8):745-50. doi: 10.1111/apt.12655. Epub 2014 Feb 20. PMID: 24612190.

11. Así Vamos en Salud. (s.f.). Estadísticas de mortalidad en Cáncer gástrico [gráfica]. Así Vamos en Salud: seguimiento al sector salud en Colombia.

12. Ministerio de Salud y Protección Social. Plan decenal para el control del cáncer en Colombia 2012-2021 [documento PDF]. 2012. Ministerio de Salud y Protección Social.

13. Emura F, Oda I. Diagnóstico y tratamiento endoscópico del cáncer gástrico estado 0: ¿Qué hacer para que aumente más? 2009. *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 24(4), 333-335

14. Tang YH, Ren LL, Mao T. Update on diagnosis and treatment of early signet-ring cell gastric carcinoma: A literature review. *World J Gastrointest Endosc.* 2023 Apr 16;15(4):240-247. doi: 10.4253/wjge.v15.i4.240. PMID: 37138936; PMCID: PMC10150283.

15. Li X, Pasche B, Zhang W, Chen K. Association of MUC16 Mutation with Tumor Mutation Load and Outcomes in Patients With Gastric Cancer. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):1691-1698. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.2805. PMID: 30098163; PMCID: PMC6440715.

16. Arias SL, Bernal B, Cuspoca A. Supresión tumoral por microARN en el cáncer gástrico. *Gac Mex Oncol.* 2016; 15 (4): 222-230.



17. Msibi SS, Su LJ, Chen CY, Chang CP, Chen CJ, Wu KY, Chiang SY. Impacts of Agricultural Pesticide Contamination: An Integrated Risk Assessment of Rural Communities of Eswatini. *Toxics*. 2023 Sep 10;11(9):770. doi: 10.3390/toxics11090770. PMID: 37755780; PMCID: PMC10534646.

18. Ghasemi-Kebria F, Semnani S, Fazel A, Etemadi A, Amiriani T, Naeimi-Tabiei M, Hasanpour-Heidari S, Salamat F, Jafari-Delouie N, Sedaghat S, Sadeghzadeh H, Akbari M, Mehrjerdian M, Weiderpass E, Roshandel G, Bray F, Malekzadeh R. Esophageal and gastric cancer incidence trends in Golestan, Iran: An age-period-cohort analysis 2004 to 2018. *Int J Cancer*. 2023 Jul 1;153(1):73-82. doi: 10.1002/ijc.34518. Epub 2023 Mar 25. PMID: 36943026.

19. Salazar-García L, Pérez-Sayáns M, García-García A, Carracedo Á, Cruz R, Lozano A, Sobrino B, Barros F. Whole exome sequencing approach to analysis of the origin of cancer stem cells in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2018 Nov;47(10):938-944. doi: 10.1111/jop.12771. Epub 2018 Aug 16. PMID: 30067878.

20. Oliveros R, Pinilla RE. Facundo Navia Helena, Sánchez Pedraza Ricardo. Cáncer gástrico: una enfermedad prevenible. Estrategias para intervención en la historia natural. *Rev Col Gastroenterol [Internet]*. 2019 June [cited 2023 Sep 25]; 34(2): 177-189.

21. Tafesse N, Porcelli M, Robele-Gari S, Ambelu A. Drinking Water Source, Chlorinated Water, and Colorectal Cancer: A Matched Case-Control Study in Ethiopia. *Environ Health Insights*. 2022 Jan 6;16:11786302211064432. doi: 10.1177/11786302211064432. PMID: 35023924; PMCID: PMC8743978.

22. Helte E, Säve-Söderbergh M, Larsson SC, Martling A, Åkesson A. Disinfection by-products in drinking water and risk of colorectal cancer: a population-based cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2023 Dec 6;115(12):1597-1604. doi: 10.1093/jnci/djad145. PMID: 37551954; PMCID: PMC10699800.

23. Huang HY, Zhu SL, Zhou TH, Li ZF, Liu CC, Wang H, Yan SP, Song SM, Zou SM, Zhang YM, Li N, Zhu L, Liao XZ, Shi JF, Dai M. [Natural history of colorectal cancer: A Meta-analysis on global prospective cohort

studies]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019 Jul 10;40(7):821-831. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2019.07.017. PMID: 31357806.

24. Kotilea K, Bontems P, Touati E. Epidemiology, Diagnosis and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1149:17-33. doi: 10.1007/5584\_2019\_357. PMID: 31016621.

25. Imounga LM, Plenet J, Belliardo S, Chine EC, Louvel D, Cenciu B, Couppié P, Alsibai KD, Nacher M. Gastric Cancer Incidence and Mortality in French Guiana: South American or French? *J Gastrointest Cancer*. 2022 Mar; 53(1): 204-210. doi: 10.1007/s12029-020-00572-z. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33411259.

26. Ferro A, Morais S, Pelucchi C, Aragonés N, Kogevinas M, López-Carrillo L, Malekzadeh R, Tsugane S, Hamada GS, Hidaka A, Hernández-Ramírez RU, López-Cervantes M, Zaridze D, Maximovitch D, Pourfarzi F, Zhang ZF, Yu GP, Pakseresht M, Ye W, Plymoth A, Leja M, Gasenko E, Derakhshan MH, Negri E, La Vecchia C, Peleteiro B, Lunet N. Smoking and *Helicobacter pylori* infection: an individual participant pooled analysis (Stomach Cancer Pooling- StoP Project). *Eur J Cancer Prev*. 2019 Sep; 28(5):390-396. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000471. PMID: 30272597.

27. Öztekin M, Yılmaz B, Ağagündüz D, Capasso R. Overview of *Helicobacter pylori* Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*. 2021 Sep 23; 9(4):66. doi: 10.3390/diseases9040066. PMID: 34698140; PMCID: PMC8544542.

28. Quaglia NC, Dambrosio A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 21; 24(31):3472-3487. doi: 10.3748/wjg.v24.i31.3472. PMID: 30131654; PMCID: PMC6102504.

29. Ojima H, Kuraoka S, Okanoué S, Okada H, Gotoh K, Matsushita O, Watanabe A, Yokota K. Effects of *Helicobacter pylori* and Nitrate-Reducing Bacteria Coculture on Cells. *Microorganisms*. 2022 Dec 16; 10(12):2495. doi: 10.3390/microorganisms10122495. PMID: 36557748; PMCID: PMC9785519.

30. Said-Abasse K, Essien EE, Abbas M, Yu X, Xie W, Sun J, Akter L, Cote A. Association between Dietary Nitrate, Nitrite Intake, and Site-

Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb 4;14(3):666. doi: 10.3390/nu14030666. PMID: 35277025; PMCID: PMC8838348.

31. Essien EE, Said Abasse K, Côté A, Mohamed KS, Baig MMFA, Habib M, Naveed M, Yu X, Xie W, Jinfang S, Abbas M. Drinking-water nitrate and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Arch Environ Occup Health*. 2022; 77(1):51-67. doi: 10.1080/19338244.2020.1842313. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33138742.

32. Picetti R, Deeney M, Pastorino S, Miller MR, Shah A, Leon DA, Dangour AD, Green R. Nitrate and nitrite contamination in drinking water and cancer risk: A systematic review with meta-analysis. *Environ Res*. 2022 Jul; 210:112988. doi: 10.1016/j.envres.2022.112988. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35217009.

33. Hao RT, Qian L, Ye BX, Zhang L. [Study of association between drinking water and gastric cancer of the residents in Sheyang county Jiangsu Province: a case-control study]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2020 Aug 6;54(8):892-896. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn112150-20200408-00529. PMID: 32842320.

34. Taneja P, Labhasetwar P, Nagarnaik P, Ensink JHJ. The risk of cancer as a result of elevated levels of nitrate in drinking water and vegetables in Central India. *J Water Health*. 2017 Aug;15(4):602-614. doi: 10.2166/wh.2017.283. PMID: 28771157.

35. Taneja P, Labhasetwar P, Nagarnaik P. Nitrate in drinking water and vegetables: intake and risk assessment in rural and urban areas of Nagpur and Bhandara districts of India. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019 Jan;26(3):2026-2037. doi: 10.1007/s11356-017-9195-y. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28589276.

36. Villanueva CM, Kogevinas M, Grimalt JO. Cloración del agua potable en España y cáncer de vejiga [Chlorination of drinking water in Spain and bladder cancer]. *Gac Sanit*. 2001 Jan-Feb; 15(1):48-53. Spanish. doi: 10.1016/s0213-9111(01)71517-8. PMID: 11333625.

37. Villanueva CM, Kogevinas M, Cordier S, Templeton MR, Vermeulen R, Nuckols JR, Nieuwenhuijsen MJ, Levallois P. Assessing exposure and health

consequences of chemicals in drinking water: current state of knowledge and research needs. *Environ Health Perspect.* 2014 Mar; 122(3):213-21. doi: 10.1289/ehp.1206229. Epub 2014 Jan 3. PMID: 24380896; PMCID: PMC3948022.

38. Zhang SH, Guo AJ, Wei N, Zhang R, Niu YJ. Associations of urinary dichloroacetic acid and trichloroacetic acid exposure with platelet indices: Exploring the mediating role of blood pressure in the general population. *J Hazard Mater.* 2021 Jan 15; 402:123452. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.123452. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32688193.

39. Ghaffari HR, Nasser S, Yunesian M, Nabizadeh R, Pourfarzi F, Poustchi H, Sadjadi A, Fattahi MR, Safarpour AR. Monitoring and exposure assessment of nitrate intake via fruits and vegetables in high and low risk areas for gastric cancer. *J Environ Health Sci Eng.* 2019 Mar 22; 17(1):445-456. doi: 10.1007/s40201-019-00363-0. PMID: 31297219; PMCID: PMC6582015.

40. Beane-Freeman LE, Kogevinas M, Cantor KP, Villanueva CM, Prokunina-Olsson L, Florez-Vargas O, Figueroa JD, Ward MH, Koutros S, Baris D, Garcia-Closas M, Schwenn M, Johnson A, Serra C, Tardon A, Garcia-Closas R, Carrato A, Malats N, Karagas MR, Rothman N, Silverman DT. Disinfection By-Products in Drinking Water and Bladder Cancer: Evaluation of Risk Modification by Common Genetic Polymorphisms in Two Case-Control Studies. *Environ Health Perspect.* 2022 May; 130(5):57006. doi: 10.1289/EHP9895. Epub 2022 May 10. PMID: 35536285; PMCID: PMC9088962.

41. Salas LA, Bustamante M, González JR, Gracia-Lavedan E, Moreno V, Kogevinas M, Villanueva CM. DNA methylation levels and long-term trihalomethane exposure in drinking water: an epigenome-wide association study. *Epigenetics.* 2015;10(7):650-61. doi: 10.1080/15592294.2015.1057672. PMID: 26039576; PMCID: PMC4622514.

42. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A, Garcia-Closas R, Serra C, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Marcos R, Rothman N, Real FX, Dosemeci M, Kogevinas M. Bladder cancer and exposure to water disinfection by-products through ingestion, bathing,

showering, and swimming in pools. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 15; 165(2):148-56. doi: 10.1093/aje/kwj364. Epub 2006 Nov 1. PMID: 17079692.

43. Pavanello S, Moretto A, La Vecchia C, Alicandro G. Non-sugar sweeteners and cancer: Toxicological and epidemiological evidence. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2023 Mar; 139:105369. doi: 10.1016/j.yrtph.2023.105369. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870410.

44. Chang CC, Ho SC, Wang LY, Yang CY. Bladder cancer in Taiwan: relationship to trihalomethane concentrations present in drinking-water supplies. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 Oct;70(20):1752-7. doi: 10.1080/15287390701459031. PMID: 17885932.

45. Quist AJL, Inoue-Choi M, Weyer PJ, Anderson KE, Cantor KP, Krasner S, Freeman LEB, Ward MH, Jones RR. Ingested nitrate and nitrite, disinfection by-products, and pancreatic cancer risk in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2018 Jan 15; 142(2):251-261. doi: 10.1002/ijc.31055. Epub 2017 Oct 25. PMID: 28921575; PMCID: PMC5788281.

46. Spence AA, Linton AL, Patel AR. The influence of renal function of chloroform and halothane anaesthesia in man. *Br J Anaesth.* 1967 Oct; 39(10):789-93. doi: 10.1093/bja/39.10.789. PMID: 6073466.

47. Marsà A, Cortés C, Hernández A, Marcos R. Hazard assessment of three haloacetic acids, as byproducts of water disinfection, in human urothelial cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2018 May 15; 347:70-78. doi: 10.1016/j.taap.2018.04.004. Epub 2018 Apr 7. PMID: 29634955.

48. Lebaron K, Mechiri L, Richard S, Austruy A, Boudenne JL, Coupé S. Assessment of individual and mixed toxicity of bromoform, tribromoacetic acid and 2,4,6 tribromophenol, on the embryo-larval development of *Paracentrotus lividus* sea urchin. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2019 Jul; 26(20):20573-20580. doi: 10.1007/s11356-019-05279-8. Epub 2019 May 18. PMID: 31104232.

49. Mora-Alvarado DA, Chamizo-García H, Mata-Solano A. Cáncer gástrico en Costa Rica: ¿existe o no relación con la cloración del agua para consumo humano? *Rev. costarric. salud pública [Internet].* 2007 July [cited

2023 Sep 27]; 16(30): 62-73. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-14292007000100009&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-14292007000100009&lng=en)

50. Triana JJ, Aristizábal-Mayor JD, Plata MC, Medina M, Baquero L, Gil-Tamayo S. Carga de enfermedad en años de vida ajustados por discapacidad del cáncer gástrico en Colombia. *Rev. Col Gastroenterol* [Internet]. 2017. 32(4): 326-331.

51. Barreto-Noratto C, Limas-Solano L, Porrás-Ramírez A, Rico-Mendoza A. Carga de enfermedad de cáncer gástrico durante los años 2010 y 2019 en Tunja, Boyacá, Colombia. 2023. *Revista Colombiana de Gastroenterología* 38, no. 1: 12-18.

52. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia 2007-2011. 2015. [Internet]. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología.

53. Arias-Sosa LA, Cuspoca-Orduz AF. Incidencia y mortalidad del cáncer gástrico en el departamento de Boyacá-Colombia. 2018. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana* [Internet]. 48(2):121-128.

54. Caicedo A, Triana AN, Niño C, Medina F, Reyes K. Caracterización sociodemográfica y clínica de pacientes diagnosticados con cáncer gástrico en el departamento de Boyacá (Colombia), 2008-2013. 2015. *Rev.salud.hist. sanid.on-line*; 10(3):45-61 (sep-dic).

55. Borda O, Guerrero A, Moreno A, Ayala L. Caracterización de los niveles de trihalometanos (THMs) en muestras de agua potable, provenientes de la planta regional ubicada en el municipio de Cogua - Zipaquirá, Colombia: un estudio de las causas y efectos. 2020. Tesis de pregrado. Universidad La Gran Colombia.

56. Vallejo-Vargas OI, Beltrán L, Franco P, Montoya-Navarrete CH, Alzate-Rodríguez EJ, Reyes H. Determinación de trihalometanos en aguas de consumo humano por microextracción en fase sólida-cromatografía de gases en Pereira, Colombia. 2015. *Revista Colombiana de Química*, 44(1), 23-29. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v44n1.54041>.

57. Chung JY, Yu SD, Hong YS. Environmental source of arsenic exposure. *J Prev Med Public Health*. 2014 Sep; 47(5):253-7. doi: 10.3961/jpmph.14.036. Epub 2014 Sep 11. PMID: 25284196; PMCID: PMC4186553.

58. Bernal B, Rodríguez M, Lemus M, Salas LF. Digestive cancer risk and disinfection by products exposure in drinking water in Boyacá, Colombia. 2023. En proceso de publicación.