

# Carcinogénesis química ocupacional de la vejiga

Dr. Federico Ortiz Quesada  
Cirujano Urólogo  
Hospital Mocel, México, D.F.

Conforme avanza en la construcción de una sociedad automatizada, el hombre se aleja de la naturaleza, destruyéndola y degradando su propia condición. El industrialismo, que produce toda clase de bienes de consumo, genera a la vez bastantes males que afectan la salud, a título, principalmente, de la contaminación y del riesgo profesional. Hoy por hoy, la industria multiplica la incidencia de estos riesgos, en especial de aquéllos derivados de sustancias cuyo empleo se adelanta al conocimiento cabal de sus efectos sobre el organismo humano.

Los requerimientos industriales se multiplican geométricamente. Para 1990, el consumo de energía habrá triplicado su volumen actual, y la química de fermentación sustituido, muy probablemente, a la petroquímica; en el siglo XXI, se cuadruplicará la exigencia de fertilizantes, y la biotecnología será indispensable para la industria química.<sup>16</sup>

El progreso exige la constante incorporación de sustancias nuevas; muchas, inevitablemente tóxicas. Las sustancias químicas se incrementan en número de 77 mil por año. En la actualidad, exceden de los 3 millones. De ellas, entre 500 mil y 600 mil son materiales de consumo industrial; de las cuales, 13 mil ya han sido identificadas como tóxicas,<sup>2, 11</sup> carcinógenas incluso, al grado que de 70 a 90 por ciento de las enfermedades cancerosas se adquieren de sustancias suspendidas en el aire.

De principios de siglo a la fecha, el nú-

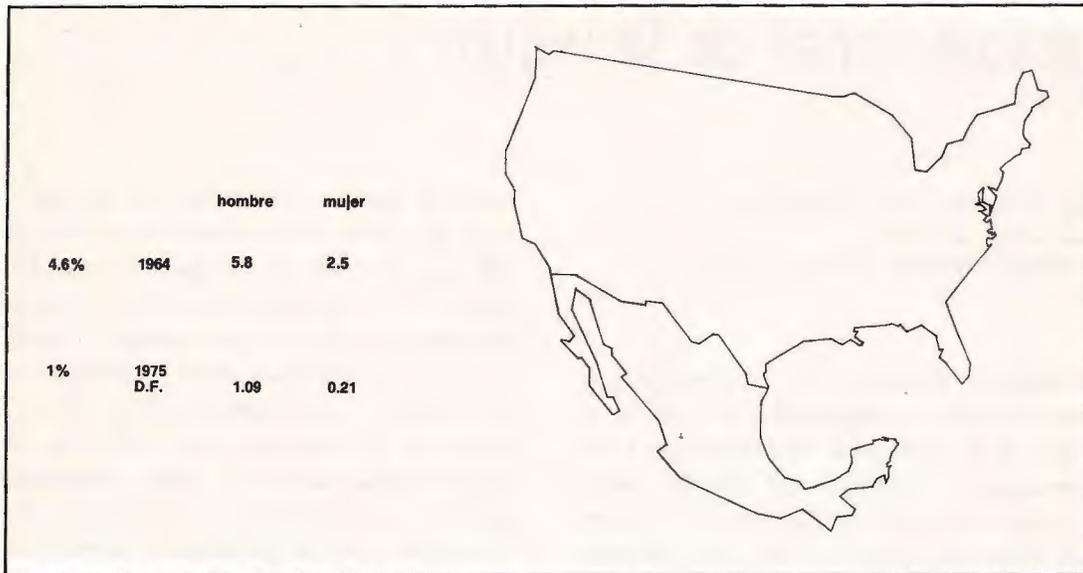
mero de muertes por cáncer se ha triplicado. En 1900, la mortalidad era de 64 por 100 mil; en 1976, de 175 por 100 mil. De 1933 a 1974, los decesos mantienen un incremento anual de 1 por ciento; en 1975, éste se eleva a 2.3 por ciento en relación al año anterior. Aproximadamente, 10 por ciento de las muertes por cáncer es de origen ocupacional.<sup>8</sup> En dicho porcentaje, quedan comprendidas las ocasionadas por el asbesto (cáncer pulmonar y mesiotelioma de la pleura), el benceno (leucemias y linfomas), el cloruro de polivinilo (angiosarcoma hepático), el arsénico (cáncer hepático) y las aminas aromáticas (cáncer en la vejiga).

Al cáncer en la vejiga se atribuye el 4.6 por ciento de los casos. Tres de cada cuatro víctimas son masculinas (6.7 por ciento); una, femenina (2.7 por ciento).<sup>18</sup> Esta variedad se origina en el epitelio transicional; en 1964, ocasionó una mortalidad de 5.8 entre los hombres y de 2.5 entre las mujeres, por cada 100 mil habitantes,<sup>9</sup> mortalidad similar a la atribuida a los cánceres del cérvix, del recto y del ovario. La supervivencia es de tres años, en promedio, en alrededor del 60 por ciento del total, y únicamente en 25 por ciento de los casos en que la enfermedad no fue diagnosticada a tiempo.<sup>10</sup>

En los últimos años, el promedio de frecuencia anual aumentó de 27 a 120 por ciento. En dos poblaciones, en el periodo 1935-1939, se registraron 10.6 y 15.3 casos por cada 100 mil habitantes; cifras que en el periodo 1965-1968, ascendieron a 23.4 y a 19.5, respectivamente.<sup>10</sup>

Su incidencia es más alta en los países industrializados: por ejemplo, 80.4 por 100 mil en Polonia, en contraste con 18.7 por

**Fig. 1** Total de muertes por cáncer de la vejiga. Mortalidad específica por 100,000 habitantes



100 mil, en Rhodesia.<sup>6</sup> También, es más frecuente en la urbe que en el campo; en la primera, el riesgo es de 50 a 150 veces mayor que en el segundo.<sup>10</sup>

El origen ocupacional del cáncer es de 18 por ciento en el hombre y de 6 por ciento en la mujer.<sup>5</sup> El cáncer de origen ocupacional en la vejiga es del orden del 30 por ciento,<sup>1</sup> y el máximo atribuido a la ocupación es de 33 por ciento.<sup>10</sup> En términos generales, el tabaco y la ocupación son la causa del 57 por ciento de los casos en el hombre, y del 35 por ciento en la mujer. Por otra parte, los estudios epidemiológicos dejan ver que la enfermedad corresponde a la suma de la ocupación y el tabaquismo.<sup>10</sup>

En México, en el periodo 1970-1974, el cáncer vesical, responsable de cerca del 1 por ciento del total de las muertes por cáncer, ocupó el décimotercer lugar entre las causas de mortalidad por neoplasias. Las tasas de mortalidad específica mostraron que el riesgo de morir por neoplasia vesical oscila entre 0.33 y 0.39 por 100 mil habitantes, en la República Mexicana; y entre 0.48 y 1.31, en el Distrito Federal. En este último, la mortalidad específica por cada 100

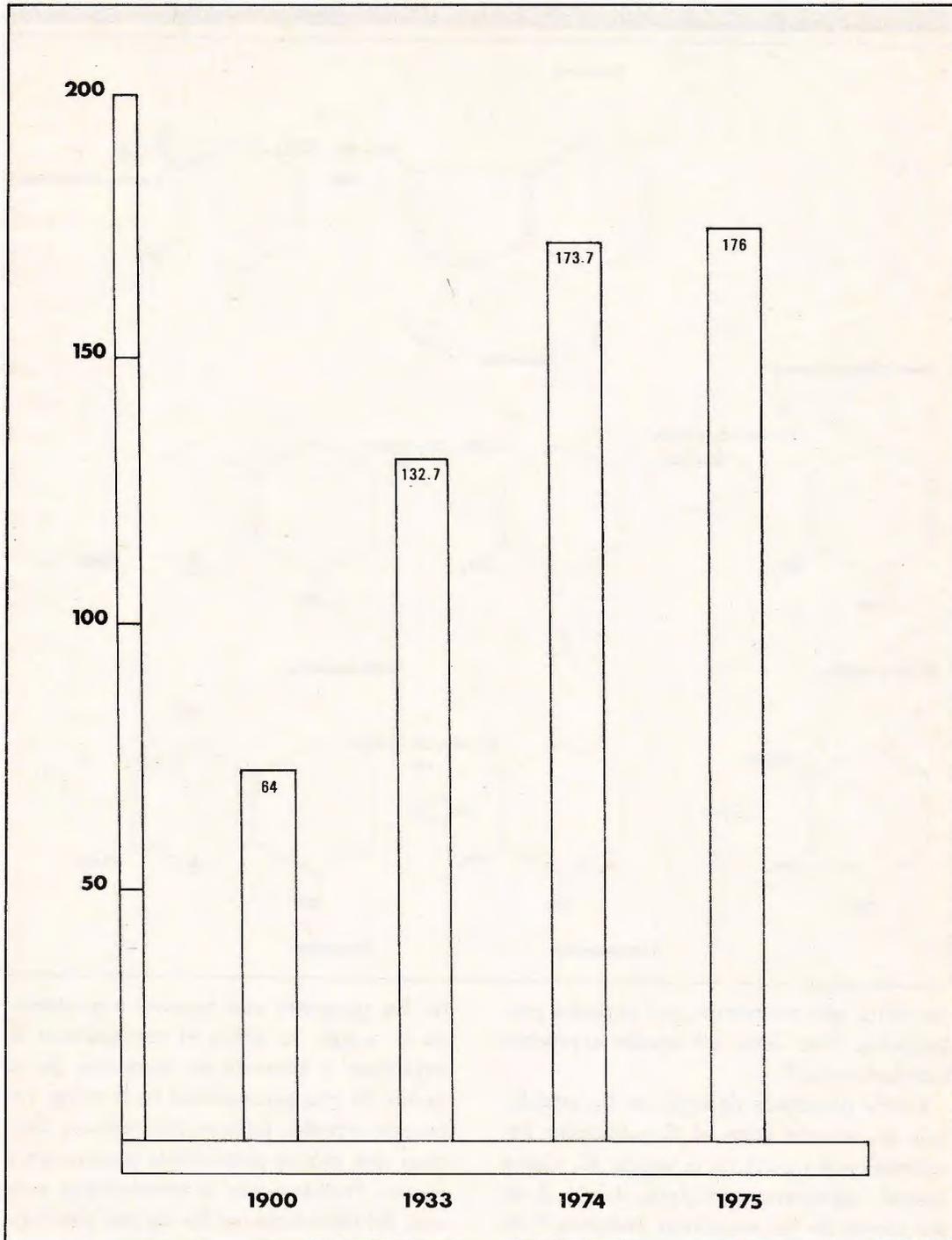
mil habitantes fue de 1.09 entre los hombres, y de 0.21 entre las mujeres. Su aparición en la zona urbana del Valle de México es de 2 por 1, en relación con la del resto del país.<sup>12</sup>

Los agentes de esta neoplasia forman dos grupos: el primero no guarda relación con la ocupación del paciente; el segundo, sí.

Dentro del primer grupo ha sido posible aislar como agentes etiológicos a ciertos aditivos dietéticos, tales como las nitrosaminas, que aparecen en el agua, en algunos vegetales, y que se utilizan en el proceso de conservación de la carne. La *Ptris aquilina* es un vegetal que en los Estados Unidos, Japón y Nueva Zelanda se usa para condimentar ensaladas; contaminante del forraje bovino, sus consecuencias pudieron apreciarse en el ganado de las provincias del norte de Turquía. En 1969, se comprobó también la actividad carcinogénica del ciclamato sódico, al observarse el desarrollo de un carcinoma transicional, provocado mediante la ingestión de dicha droga. Se ha pretendido precisar que la actividad carcinogénica se debe a la conversión del ciclamato en ciclohexamine.<sup>13</sup>

Respecto de algunos medicamentos, ha

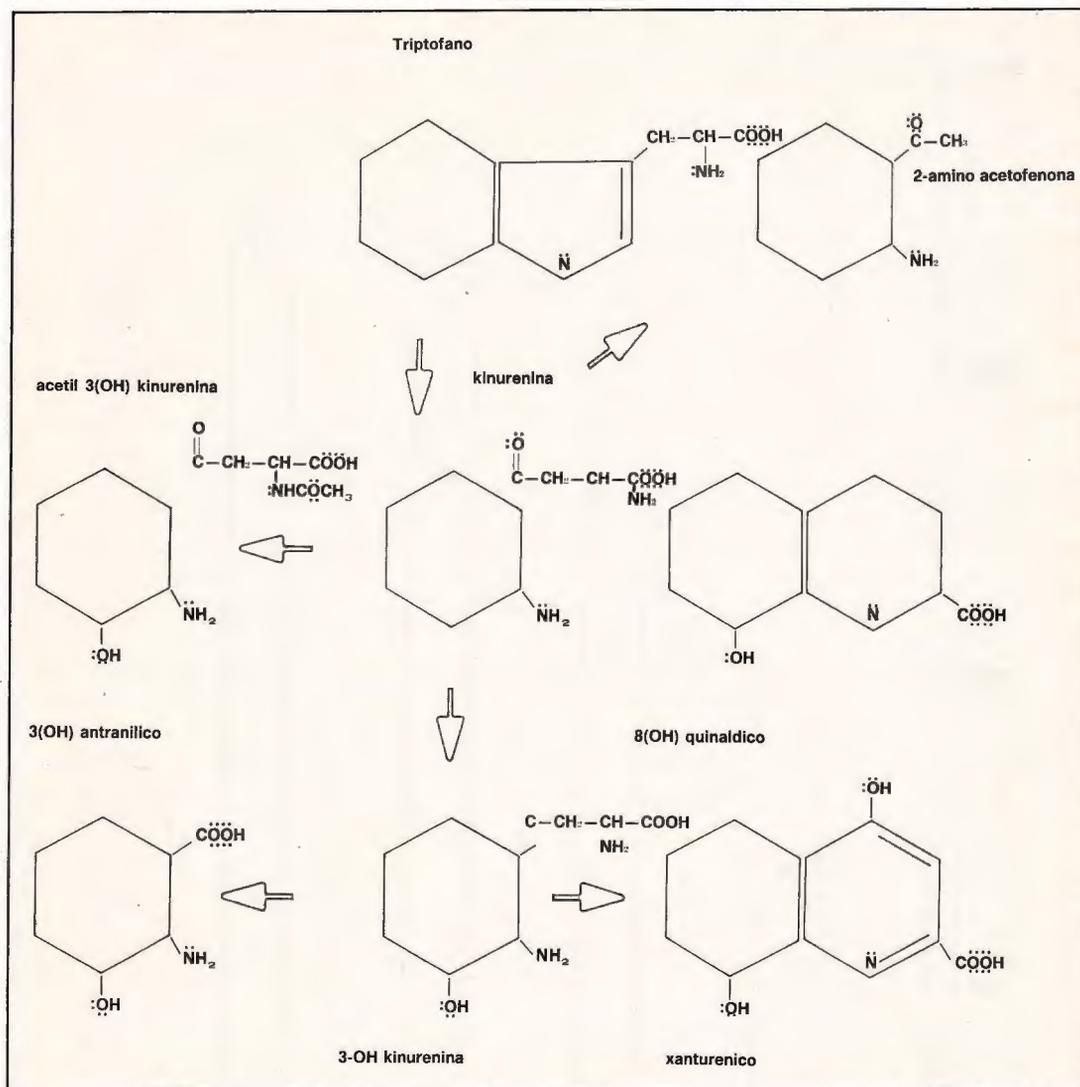
**Fig. 2** Mortalidad por cáncer por 100,000 habitantes



sido posible establecer, por ejemplo, que el N-4-5 nitro-2-fenil-2-tiazolilformamida (compuesto similar a un agente utilizado en el tratamiento de las infecciones urinarias), y el 4-etil sulfonil naftaleno 1

sulfonamida (anticonvulsivamente y diurético) provocan carcinoma de vejiga en la rata,<sup>13</sup> motivo por el cual se ha proscrito su uso. Recientemente, se han reportado algunos casos de cáncer en la vejiga, en

**Fig. 3** Metabolitos del triptofano que participan en la génesis del cáncer de vejiga (iniciador-promotor)



pacientes que recibieron, por periodos prolongados, altas dosis del agente alquilante ciclofosfamida.<sup>20</sup>

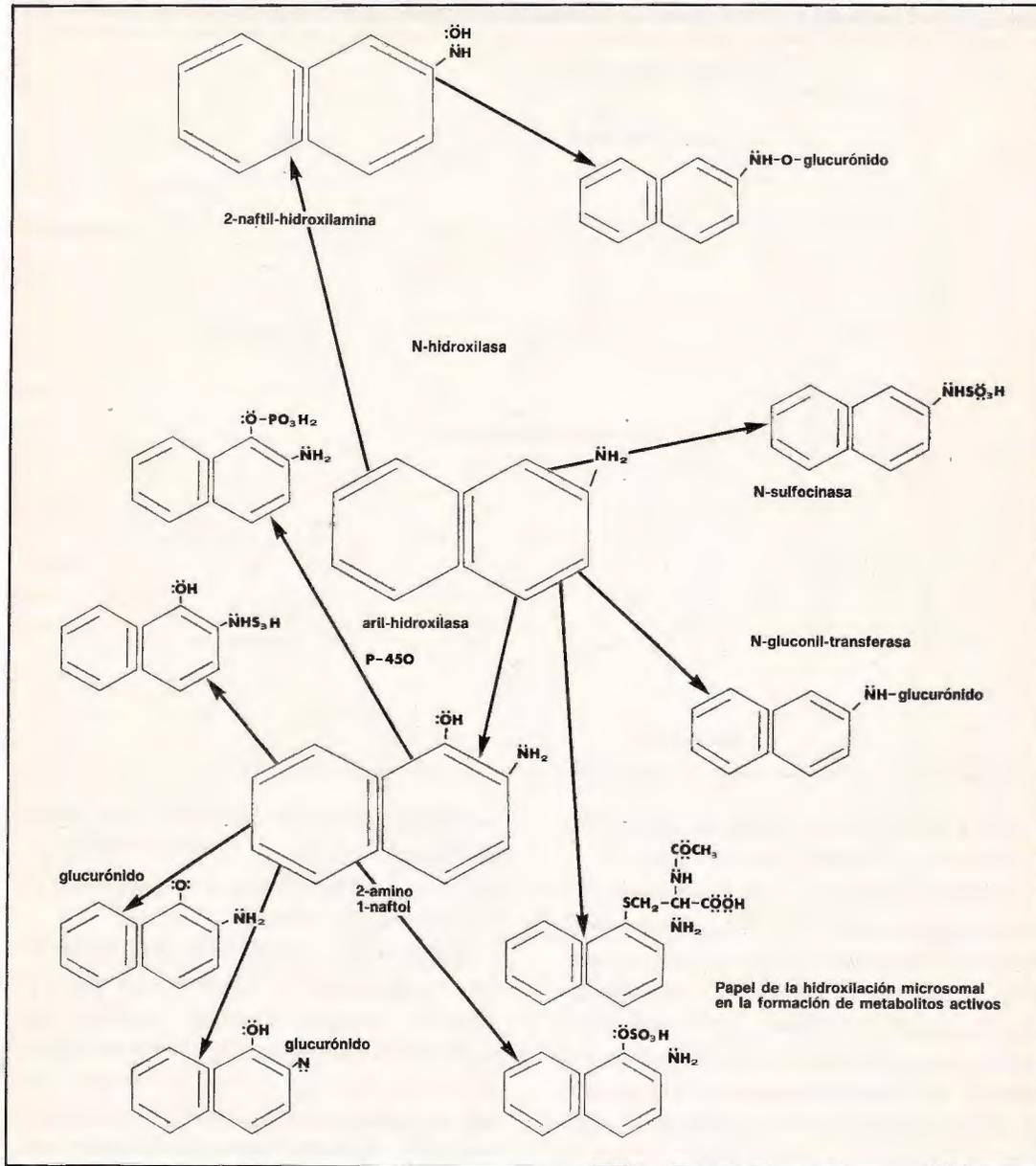
Desde principios de siglo, se ha establecido la relación entre el *Esquistosoma hematobio* y el cáncer de la vejiga. El cáncer vesical representa, en Egipto, del 11 al 40 por ciento de las neoplasias malignas,<sup>13</sup> en comparación con el 3 por ciento de otros países.

En el metabolismo del triptofano, se producen aminas aromáticas, de las cuales la 3-hidroxiquinurenina, la 2-amino 3-hidroxi-antranílico, y el 8 metil éter del ácido xanturénico son carcinógenos. En la mitad

de los pacientes con tumores espontáneos en la vejiga, se altera el metabolismo del triptofano y aumenta su excreción. Se requiere de una anomalía en la vejiga (un cuerpo extraño, inflamación crónica, etc.) para que dichos metabolitos promuevan el cáncer. Posiblemente, el metabolismo anormal del triptofano resulta de una alteración hormonal.

Los fumadores de fuertes cantidades de tabaco corren un riesgo relativo, hasta 10.3 veces mayor, de desarrollar un cáncer en la vejiga que el resto de la población. Los hidrocarburos aromáticos, el acetonitrilo, las nitrosaminas, el triptofano y la beta-

**Fig. 4** Caminos metabólicos en la biotransformación carcinogénica de 2-naftilamina



naftil amina, y los compuestos arsenicales, los del níquel, del selenio y del polonio son los agentes químicos sugeridos.<sup>13</sup>

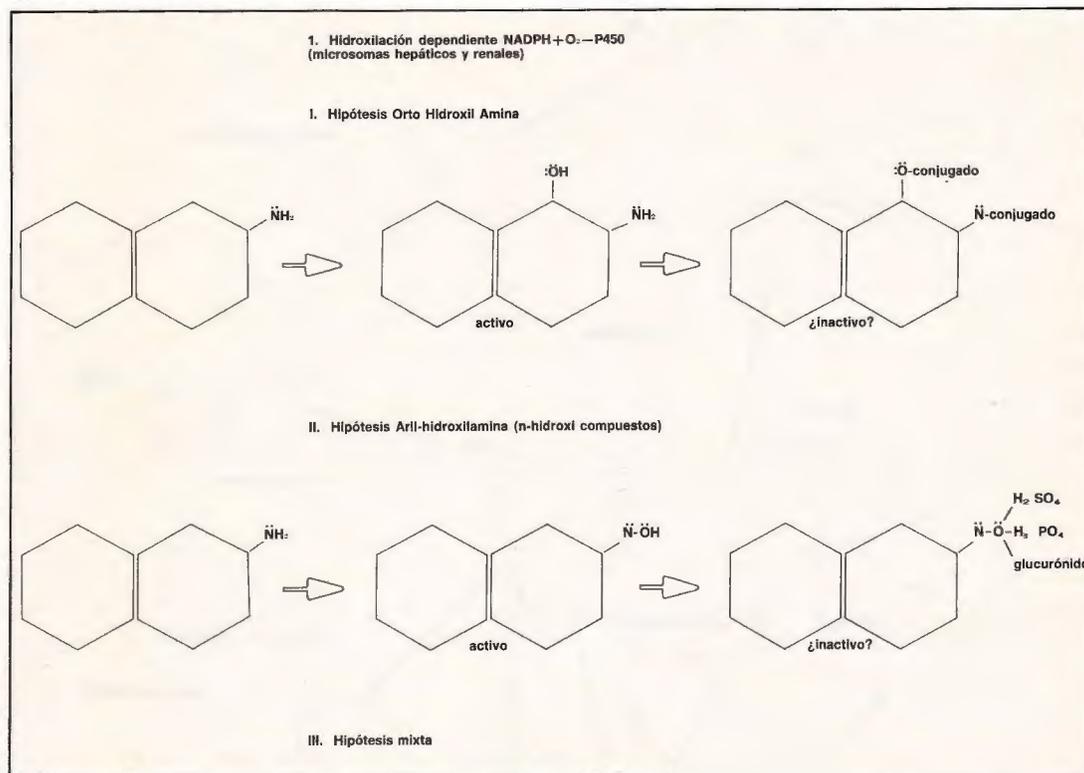
Hay evidencia de que una sustancia filtrable (posiblemente un virus de ARN u oncornavirus) está asociada al cáncer de las células transicionales de la vejiga.<sup>7</sup> Todavía se desconoce el papel de estas partículas en la patogénesis del cáncer vesical.

Se ha establecido una relación entre el

consumo de café y el riesgo de contraer cáncer vesical. Las mujeres que toman más de una taza al día corren un riesgo relativo de 2.6, comparado con el de aquellas otras que beben una o menos. Entre los varones, el riesgo está por abajo del 1.3.<sup>4</sup> Se ignora el factor o sustancia química que favorece esta contingencia.

Las mujeres que han debido someterse a irradiaciones pélvicas adquirieron un riesgo

**Fig. 5** Papel de la biotransformación de metabolitos de la B-naftilamina en la carcinogénesis



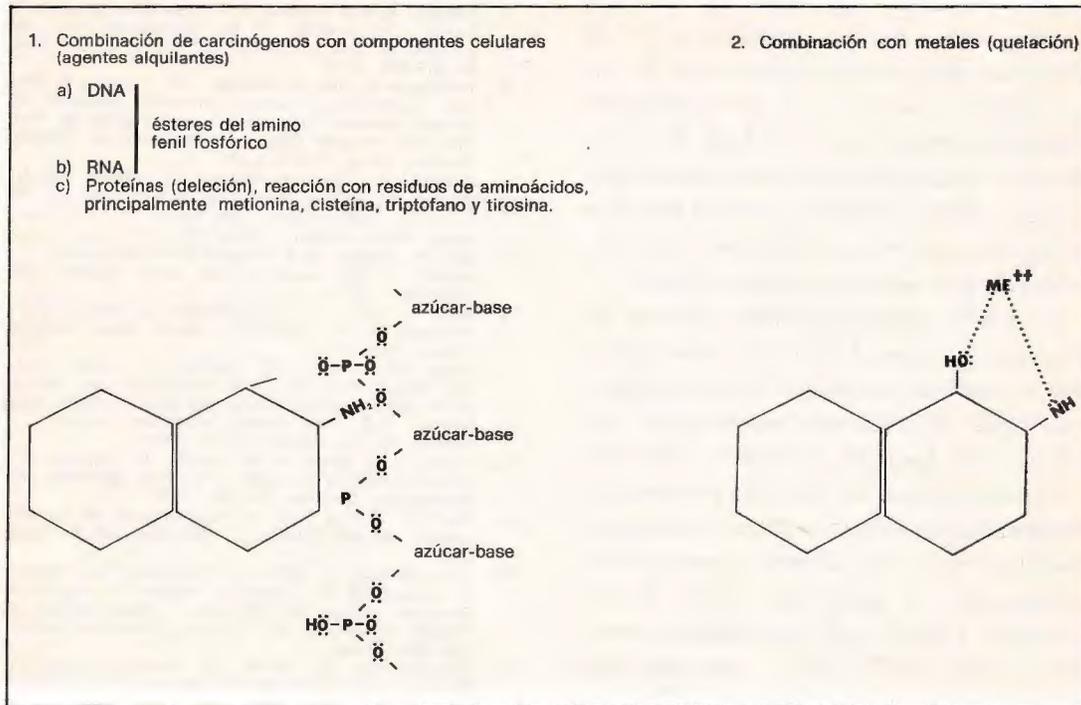
de dos a cuatro veces mayor de desarrollar un cáncer en la vejiga, que las demás.<sup>10</sup>

En cuanto al grupo que sí guarda relación con el origen ocupacional del padecimiento, comprende algunos agentes químicos conocidos, tales como las aminas aromáticas. Estas sustancias cuentan con un anillo benzenico, un grupo amino y un hidroxilo; y se utilizan en diversos procesos industriales de los colorantes (tintorería, textiles y curturía), del hule (antioxidantes), y de los plásticos (4 amino-bifenil), en productos de la carbonización (naftilamina) y en laboratorios (bencidina), etc.

El más conocido de tales agentes es la 2-naftilamina, material de consumo en la industria de los colorantes, que provoca tumores vesicales en casi el ciento por ciento de quienes la manejan en su forma destilada. En el organismo (probablemente en el riñón, el pulmón y el hígado) dichas aminas aromáticas —al igual que los metabolitos del triptofano— sufren hidroxilacio-

nes dependientes de NADPH+, al utilizar el oxígeno disuelto en tejidos activados por el citocromo P450 (enzima oxidasa microsomal de función mixta).

Acerca de la actividad de estos compuestos, se plantean dos hipótesis. La primera, llamada ortohidroxilamina, sostiene que para ser carcinogénica, la amina aromática debe estar hidroxilada en el carbono vesical, en posición orto al anillo aromático; la segunda, llamada arilhidroxilamina, propone que la hidroxilación ocurre directamente en la amina aromática, y que el N-hidroxi derivado es el metabolito que inicia o estimula el desarrollo neoplásico. Estos compuestos ortohidroxiamino o amino-hidroxiamino derivados, incrementan su potencial nucleofílico y su solubilidad acuosa al mezclarse con el ácido sulfúrico, el fosfórico o el glucurónico. Eventualmente, en el proceso de biotransformación, actúan enzimas hidrolíticas (sulfatasas, fosfatasa, glucuronidasas) que liberan al componente

**Fig. 6** Teorías de carcinogénesis de la vejiga por metabolitos de aminas aromáticas

original y al ácido. La aclaración de esta duda significaría especificar el papel de los metabolitos y de las enzimas en el proceso de los cancerígenos próximos o finales.

Para el mecanismo de acción de las mencionadas sustancias se han propuesto diversas explicaciones. Una de ellas se refiere a que la interacción de éstas con algunos componentes celulares para con el ADN, el ARN y las proteínas, forman compuestos covalentes y ésteres de amino fenil fosfórico que alterarían las macromoléculas y promoverían o iniciarían la neoplasia. En cambio, otra sugiere que, dadas sus propiedades nucleofílicas, los hidroxiaminoderivados secuestran los metales divalentes —que normalmente esterilizarían las membranas, ribosomas o cromosomas—, coadyuvando así a la alteración morfológica y a la desorganización funcional de tales estructuras.

Los estudios realizados permiten inferir que la presencia de enzimas biotransformadoras de los compuestos hidroxiaminoderivados, así como la hidroxilación de la

amina aromática (llevada a cabo por el citocromo P450) son factores en el desarrollo y acumulación de los metabolitos que promueven e inician la neoplasia vesical.

Como ya se dijo, el cáncer de la vejiga puede comenzar por la exposición a ciertas sustancias químicas. Entre ellas, por su alto riesgo cancerígeno, a la 4-amino-bifenil, la 2-naftilamina, el 4-nitrodifenilo y la bencidina, no se les ha concedido un valor umbral límite, pues no debe permitirse exposición o contacto de ningún tipo.<sup>17</sup>

El origen profesional del cáncer es difícil de demostrar pues, histológicamente, no se distingue de las formas restantes, y su periodo de latencia es muy prolongado (entre 15.5 y 18.5 años);<sup>3</sup> por lo mismo, las medidas preventivas deben fijarse con amplitud y precisión.

Careciéndose todavía de medios concretos y específicos para luchar ventajosamente contra la mayoría de los cánceres comunes, el origen ocupacional del cáncer de la vejiga es objeto de especial interés, pues ya que conocemos su etiología, la pre-

vención de los casos de cáncer profesional debe ser mucho más eficaz. Por una parte, ha sido posible establecer una relación directa entre ciertas ocupaciones y el cáncer, lo que permite circunscribir la investigación a los factores potencialmente peligrosos con los que se trabaja. Por otra, existe la certidumbre de que algunas sustancias químicas, algunos factores físicos o biológicos, conllevan un peligro cierto, demostrado por estudios epidemiológicos.

Es posible adoptar medidas eficaces de prevención, evitar el contacto con el agente tóxico, sustituir los procedimientos peligrosos, suplir la sustancias cancerígenas con inocuas, etc. En junio de 1974, la Organización Internacional del Trabajo, propuso una recomendación sobre el cáncer profesional, complementaria del convenio y recomendaciones sobre la protección contra las radiaciones (1960), y de los similares acerca del benceno (1971). En la recomendación acerca del cáncer profesional (1974), se incluye la posibilidad de prohibir, de acuerdo con las autoridades competentes de cada país, la producción, uso, importación y exportación de sustancias o agentes cancerígenos.<sup>15</sup>

El cáncer vesical de origen ocupacional es una enfermedad producida por el empleo de ciertas sustancias en el proceso industrial. Por lo tanto, si conforme al avance industrial no se imponen medidas de seguridad que efectivamente sean tales, el manejo de sustancias cancerígenas seguirá incrementando el número de víctimas del

cáncer en la vejiga. □

**Bibliografía**

1. Anthony, H.M. y Thomas, G.M. Tumors of the urinary bladder. An analysis of the occupations of 1,030 patients in Leeds, England. J. Natl. Cancer Inst. 45: 879-895, 1970
2. Blanchard, F.: Por un trabajo más humano. El Trabajo, condiciones y medio ambiente. Memoria del Director General. Conferencia Internacional del Trabajo. 60a. Reunión Oficina Internacional del Trabajo. Ginebra, Suiza. 1975 p.p. 13
3. Boyland, E.: The biochemistry of bladder cancer. Charles C. Thomas Springfield, E.U.A. 1963 p.p. 10
4. Cole, P.: Coffe drinking and cancer of the lower urinary tract. Lancet, 1: 1335-1337, 1971
5. Cole, P., Hoover, R. y Friedell, G.H.: Occupation and cancer of the lower urinary tract. Cancer, 29: 1250-1260, 1972
6. Doll, R., Muir, C. y Waterhouse, J.: (eds) Cancer incidence in five continents. Nueva York, Springer Verlag, 1970 Vol. 2
7. Elliot, A.Y., Fraley, E.E., Castro, A.E. y col.: Isolation of an RNA virus from transitional cell tumors of the human urinary bladder. Surgery 74: 46-50, 1973
8. Epstein, S.S.: The cancer producing society, in: Science for the People. 8: 411, 1976
9. Jewett, H.J.: Tumors of the bladder, in: Urology (eds) Campbell, M.F. y Harrison, J.H.: W.B. Saunders Co. Philadelphia, Londres, Toronto, 1970
10. Morrison, A.S. y Cole, P.: Epidemiology of bladder cancer. Urologic Clinics of North America, 3: 13-29, 1976
11. Ortiz-Quesada, F.: Editorial. Condiciones del Trabajo 2. Cuadernos de Medicina, Higiene y Seguridad. Dirección General de Medicina y Seguridad en el Trabajo. Secretaría del Trabajo y Previsión Social. 2-3, 1976, México
12. Ortiz-Quesada, F., Santín, M., García Cuevas, C.: Estudios epidemiológicos del cáncer vesical en México. En Prensa
13. Oyasu, R. y Hopp, M.L.: The etiology of cancer of the bladder. Surg. Gynec. & Obst. 138: 97-108, 1974
14. Padovoni, M. y Chaballer, H.: Italia. Una nube transnacional que mata en silencio. El Día, agosto 9, 1976
15. Prevención y control de los riesgos profesionales causados por las sustancias y agentes cancerígenos. Conferencia Internacional del Trabajo. 59a. Reunión Informe V 1 y 2. Oficina Internacional del Trabajo. Ginebra, Suiza. 1974
16. Scientists forecast changes due by 2000 in our chemical environment (eds) Giddings, C. y Monroe, M.B.: Canfield Press. San Francisco, 1972, p.p. 5-8
17. Threshold limit values for chemical substances in workroom air adopted by American Conference of Governmental Industrial Hygienists 1976
18. U.S. Department of Health, Education and Welfare. Public Health RService. National Institutes of Health. End results in cancer report: Bladder. 144-147, 1972
19. Veys, C.A.: Two epidemiologic inquiries into the incidence of bladder tumors in industrial workers. J. Natl. Cancer Inst. 43: 219-226, 1969
20. Wall, R.L. y Clausen, K.P.: Carcinoma of the urinary bladder in patients receiving cyclophosphamide. New Eng. J. Med. 293: 271-273, 1975

**La Revista de la Facultad de Medicina en 1978**

En 1978, enfrentamos un gran desafío: seguir llevando a nuestros lectores conocimientos médicos recientes a nivel lo más claro posible, para que, de esta manera, sean útiles para mantener al día su preparación.

Nuestros planes para la revista incluyen dos secciones nuevas:

Urgencias y temas de investigación.

Por otra parte, el formato se revisa cuidadosamente, tanto para hacerlo distintivo de nuestra revista, como para agilizar y facilitar su lectura.

También, se estudia aumentar el tiro, y en qué proporción.

Entre los temas monográficos y mesas redondas ya preparadas o planeadas para el año venidero cabe señalar:

Suicidio  
Insuficiencia cardíaca  
Vientre agudo de origen ginecológico

Paro cardíaco  
Padecimientos funcionales  
de aparato digestivo