Carlos A. González Svatetz
A. Agudo • E. Atalah • L. López-Carrillo • A. Navarro

Nutrición y Cáncer

Lo que la ciencia nos enseña

EDITORIAL MEDICA panamericana

Nutrición y cáncer
Lo que la ciencia nos enseña

Carlos A. González Svatetz

Profesor de Nutrición y Cáncer del Máster de Nutrición y Metabolismo, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

Profesor de Epidemiología del Cáncer del Máster de Salud Pública, Universitat Pompeu i Fabra y Universitat Autònoma de Barcelona

Investigador emérito, Unidad de Nutrición y Cáncer, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España

Coordinador en España del estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)

EDITORIAL MEDICA panamericana

BUENOS AIRES - BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - PORTO ALEGRE

www.medicapanamericana.com

Catalogación en publicación de la Biblioteca Nacional de España

Nutrición y cáncer: lo que la ciencia nos enseña / [director], Carlos A. González Svatetz ; [autores, A. Agudo ... et al.] . — Madrid : Médica Panamericana, D.L. 2015
XIV, 192 p. : il. col. y n. ; 24 cm
Incluye referencias bibliográficas e índice
ISBN 978-84-9835-925-1
1. Cáncer-Aspectos nutricionales. 1. González, Carlos A. (1944-). 2. Agudo, Antonio (Agudo Trigueros)
616-006.6-083.2

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Gracias por comprar el original. Este libro es producto del esfuerzo de profesionales como usted, o de sus profesores, si usted es estudiante. Tenga en cuenta que copiarlo es una falta de respeto hacia ellos y un robo de sus derechos intelectuales.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

EDITORIAL MÉDICA panamericana

Visite nuestra página web:
http://www.medicapanamericana.com

ARGENTINA
Marcelo T. de Alvear 2.145 (C 1122 AAG)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel.: (54-11) 4821-2066 / Fax: (54-11) 4821-1214
e-mail: info@medicapanamericana.com

COLOMBIA
Carrera 7a A Nº 69-19 - Bogotá DC- Colombia.
Tel.: (57-1) 235-4068 / Fax: (57-1) 345-0019
e-mail: infomp@medicapanamericana.com.co

ESPAÑA
Quintanapalla, 8, 4.ª planta - 28050 Madrid, España
Tel.: (34-91) 131-78-00 / Fax: (34-91) 457-09-19
e-mail: info@medicapanamericana.es

MÉXICO
Hegel 141, 2.º piso. Colonia Polanco V Sección
Delegación Miguel Hidalgo - 11560 - México D.F., México
Tel.: (52-55) 5262-9470/5203-0176 / Fax: (52-55)
2624-2827 e-mail: infomp@medicapanamericana.com.mx

VENEZUELA
Edificio Polar, Torre Oeste, Piso 6, Of. 6-C
Plaza Venezuela, Urbanización Los Caobos,
Parroquia El Recreo, Municipio Libertador - Caracas Depto. Capital - Venezuela
Tel.: (58-212) 793-2857/6906/5985/1666
Fax: (58-212) 793-5885
e-mail: info@medicapanamericana.com.ve

ISBN: 978-84-9835-925-1 (versión impresa)
ISBN: 978-84-9835-311-2 (versión electrónica)

Todos los derechos reservados. Este libro o cualquiera de sus partes no podrán ser reproducidos ni archivados en sistemas recuperables, ni transmitidos en ninguna forma o por ningún medio, ya sean mecánicos, electrónicos, fotocopiadoras, grabaciones o cualquier otro, sin el permiso previo de Editorial Médica Panamericana, S. A.

© 2016, EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA, S. A.
Quintanapalla, 8, 4.ª planta - 28050 Madrid
Depósito Legal: M-33462-2015
Impreso en España

Índice de autores

Agudo Trigueros, Antonio
Jefe de la Unidad de Nutrición y Cáncer, Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Atalah Samur, Eduardo
Profesor Titular, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
Expresidente de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición

González Svatetz, Carlos A.
Profesor de Nutrición y Cáncer del Máster de Nutrición y Metabolismo, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España
Investigador Emérito, Unidad de Nutrición y Cáncer, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España

López Carrillo, Lizbeth T.
Profesora-Investigadora, Dirección de Salud Ambiental, Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos, México

Navarro, Alicia
Profesora Emérita, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina
Investigadora en Nutrición y Cáncer, Escuela de Nutrición, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Prólogo

El cáncer es un problema global de salud pública que consiste en el crecimiento descontrolado de células malignas en cualquier organismo. Es una enfermedad multifactorial que puede estar influida por la herencia, pero también y de forma importante por el ambiente. Según datos de la Organización Mundial de la Salud el cáncer se sitúa en segundo lugar en cuanto a las principales causas de mortalidad a nivel mundial, justo por detrás de la enfermedad cardiovascular. El número total de casos de cáncer se ve incrementado a gran velocidad año tras año. Los últimos datos oficiales de la misma institución pertenecientes al año 2012 han reflejado que fue la enfermedad responsable de la muerte de 8,2 millones de personas en todo el mundo y se prevé que el número de nuevos casos aumente en aproximadamente un 70 % en los próximos 20 años.

La prevención del cáncer está relacionada directamente con la alimentación, el estilo de vida y el medio ambiente, entre otros factores. Aproximadamente el 30 % de las muertes por cáncer se deben a cinco factores de riesgo modificables: la presencia de un índice de masa corporal elevado, el consumo insuficiente de verduras, hortalizas y frutas, el sedentarismo y la falta de actividad física, y el consumo de tabaco y alcohol. El aumento de la prevalencia de obesidad en el mundo y las alteraciones endocrinometabólicas que ello comporta han sido reconocidos como importantes factores que explican este aumento de la incidencia de algunos tipos de cáncer.

Así pues, dada la alta incidencia de cáncer tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, y las graves consecuencias sobre la calidad y la esperanza vida que tiene para algunos enfermos el cáncer en los últimos años, muchos investigadores han dedicado su esfuerzo a esclarecer: *a)* los factores dietéticos que condicionan un mayor riesgo de esta enfermedad, *b)* los mecanismos implicados en su aparición, *c)* el papel que puede tener la dieta tanto en la prevención como en el tratamiento de los diferentes tipos de cáncer, y *d)* las estrategias que deberían establecerse para paliar esta epidemia.

Uno de los estudios epidemiológicos prospectivos más importantes realizados hasta la actualidad para conocer la importancia de la dieta en la prevención del cáncer es el estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), un estudio observacional que empezó en el año 1993 con el seguimiento de una cohorte de más de 500.000 participantes europeos durante más de 15 años. Sin lugar a dudas, este proyecto de investigación multicéntrico coordinado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS, realizado en 23 centros de 10 países europeos por un gran número de investigadores, ha sido un ejemplo de la importancia que tiene la investigación colaborativa. El estudio EPIC ha sido uno de los estudios más productivos desde el punto de vista científico tanto en lo referente al número y calidad de los artículos publicados en el mundo científico, como en la trascendencia que sus hallazgos han tenido en las políticas de prevención del cáncer en nuestra sociedad.

Precisamente este libro es liderado por Carlos A. González, uno de los investigadores principales y director del estudio EPIC en España, que supo en su momento ver mucho más allá del horizonte y embarcarse en este *gran proyecto* que ha cambiado nuestra forma de ver el cáncer desde el punto de vista de la salud pública. Carlos A. González es médico y un brillante epidemiólogo

especialista en medicina preventiva, con un gran currículum a sus espaldas. Es ampliamente reconocido internacionalmente, dada su capacidad de liderazgo y colaboración con múltiples equipos investigadores de diferentes partes del mundo, y ha publicado más de 300 trabajos científicos en revistas de alto factor de impacto. Por ello ha logrado de forma merecida diferentes reconocimientos de la comunidad científica a su impecable trayectoria profesional.

Una vez más Carlos A. González nos sorprende con este gran libro, una obra donde se analiza minuciosamente y a través de la evidencia científica disponible la importancia que tienen los nutrientes y los alimentos en el cáncer. Especialmente pone en evidencia que, al final, más que alimentos buenos y malos, es el patrón dietético y el estilo de vida lo que más importa. Así pues, subraya por ejemplo la importancia de evitar el sedentarismo y aumentar la actividad física. Es de remarcar el cierre del libro con algunos consejos básicos, pero muy útiles, para la prevención de muchos tipos de cáncer relacionados con el estilo de vida.

El doctor Carlos A. González ha sabido rodearse de tres grandes colaboradores de Latinoamérica y uno de su propio centro para redactar esta obra, que es única en la literatura hispánica: la doctora Lizbeth López Carrillo, exdirectora de Investigación y Desarrollo del Instituto Nacional de Salud Pública de México; la doctora Alicia Navarro, exdirectora de la Escuela de Nutrición y del Doctorado en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; el doctor Eduardo Atalah, profesor de Nutrición de la Universidad de Chile y expresidente de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición, y el doctor Antonio Agudo, estrecho colaborador del doctor González, a quien ha sucedido en la coordinación de EPIC España. A todos ellos debemos felicitarles por su empeño en sacar adelante este gran proyecto y por los resultados obtenidos tras el intenso trabajo de revisión y síntesis.

Es para mí un honor y un gran privilegio haber podido prologar esta obra. Su rigor científico y extenso tratado pronostica el éxito de esta herramienta que seguro será muy útil para profesores, profesionales sanitarios, epidemiólogos y especialistas en salud pública, o incluso estudiantes universitarios. Hasta la fecha no se encuentra en el mercado ninguna revisión tan actual y rigurosa donde se trate científicamente la relación entre dieta y cáncer.

Jordi Salas-Salvadó

Profesor de Nutrición y Director de la Unidad de Nutrición Humana, Departamento de Bioquímica y Biotecnología, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, España

Presidente de la Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética (FESNAD)

Prefacio

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud pública en el mundo, al ser la primera causa de mortalidad en los varones y la segunda en las mujeres. En el año 2012 se estimó que hubo 14 millones de casos nuevos de cáncer y 8,2 millones de muertes por cáncer, y se espera que para el año 2030, 13,2 millones de personas mueran por esta causa.

El cáncer engloba múltiples enfermedades producidas por múltiples causas. Muchas de las causas específicas son conocidas, pero para muchos tumores relativamente frecuentes las causas no están aún suficientemente identificadas. En el cáncer se encuentran afectados los mecanismos genéticos de regulación y control del crecimiento y reproducción celular, pero originados principalmente por la exposición a factores ambientales y de estilo de vida. Los factores genéticos hereditarios que causan por sí mismo un tumor representan una clara minoría.

Como parte de los factores ambientales y de estilo de vida, existe hoy una evidencia científica sólida que muestra la asociación de una amplia variedad de tumores con el consumo de tabaco, la alimentación, la obesidad y la falta de actividad física, el consumo de alcohol, la exposición solar, los agentes biológicos como virus y bacterias, y la exposición a cancerígenos en el medio ambiente o en el lugar de trabajo. El cáncer es, por ello, mayormente prevenible mediante un estilo de vida y ambiente apropiados.

La hipótesis de que la alimentación puede relacionarse con la aparición de un cáncer es tan antigua como la humanidad misma, y durante los últimos 50 años se han ido acumulando evidencias de estudios de laboratorio en animales, estudios descriptivos, transversales, observacionales y de intervención que han ido mostrando la relevancia de los factores alimentarios en la incidencia de diversos tumores. En este libro presentamos las evidencias epidemiológicas más actualizadas e importantes sobre la asociación de diferentes alimentos y nutrientes con los tumores más frecuentes y sobre los mecanismos por los cuales podrían aumentar o reducir el riesgo de cáncer.

Describimos los principales tumores de España y Latinoamérica que pueden estar relacionados con la alimentación, y las teorías sobre el origen del cáncer. Se describen además los alimentos, patrones alimentarios, nutrientes y compuestos que pueden ser relevantes en su relación con el cáncer, incluido los potenciales cancerígenos químicos de la dieta. Se presentan las evidencias sobre el rol del consumo de bebidas no alcohólicas y del consumo de alcohol, la obesidad y la actividad física y la importancia de la alimentación en la recidiva de un cáncer.

El libro pretende proporcionar un enfoque riguroso y objetivo basado en evidencias científicas contrastadas y consistentes. Por un lado, la publicación continuada de resultados no definitivos y a veces contradictorios de la investigación científica, y por otro lado, la publicación en libros de divulgación y en medios de comunicación social sobre supuestos efectos de la alimentación sobre el cáncer, son motivo de creación de falsas ilusiones sobre alimentos milagrosos o de recelos sobre alimentos presuntamente dañinos en la población.

Toda la amplia información recopilada, que se presenta y publica por primera vez en lengua castellana, ha sido preparada por profesionales de España y Latinoamérica con una larga y contras-

tada experiencia en el tema. Está dirigida a profesionales y estudiantes del mundo sanitario, de la biología y de la nutrición, que necesiten conocer o profundizar sus conocimientos sobre un tema que sólo está disponible en lengua inglesa. Puede ser, además, una buena fuente de información para personas que han tenido un cáncer o personas que no están en el mundo sanitario y que deseen ilustrarse sobre el tema.

La lucha contra los factores individuales y sociales del cáncer engloba diversos protagonistas. Los investigadores tenemos la obligación de identificar los factores de riesgo y como docentes debemos difundirlos en la comunidad científica y en la población. A las autoridades sanitarias les compete aplicar las medidas científicamente fundamentadas para evitar o reducir los riesgos reconocidos. La población tiene el derecho a ser informada, a conocer el nivel y magnitud de riesgo asociado a cada actividad y a disfrutar de un ambiente, alimentación y estilo de vida saludables. La situación de la alimentación en el mundo es ciertamente paradójica porque conviven, especialmente en muchas poblaciones de América Latina y de España, la obesidad con la desnutrición, y son necesarias unas políticas públicas para afrontarla. Debemos ser conscientes de que convivimos con factores que aumentan o reducen el riesgo de cáncer y de que con nuestras propias decisiones diarias sobre lo que comemos, bebemos o hacemos, aumentamos o disminuimos el riesgo de enfermar y morir por cáncer. Pero reducir el riesgo de cáncer no depende sólo de decisiones individuales, depende también de la sociedad y de cómo la sociedad actúa y modifica los determinantes sociales de la enfermedad.

Carlos A. González Svatetz

Agradecimientos

A los miembros de la Unidad de Nutrición y Cáncer del ICO y a los miembros del proyecto EPIC, con quienes he compartido el trabajo diario en la investigación sobre nutrición y cáncer.

Antonio Agudo

A Carlos A. González, por haberme dado la oportunidad de participar en este importante aporte al mundo académico.

Eduardo Atalah

A los investigadores de EPIC, con quienes he compartido un apasionante proyecto de investigación que me permitió conocer lo que está plasmado en este libro.

A Ángela Expósito, por su contribución a la preparación del texto.

A mi entrañable compañera y familia.

Carlos A. González

Al doctor en nutrición poblacional Edgar Danova Gutiérrez, por su apoyo en la preparación de algunos de mis capítulos en el libro.

Lizbeth López Carrillo

Al profesor doctor Aldo R. Eynard, director del Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud - CONICET/UNC, por abrir caminos y hacer crecer la investigación epidemiológica y básica en Nutrición y Cáncer en Argentina.

Alicia Navarro

Índice

Prólogo VII

Prefacio IX

Capítulo 1. ¿Qué es el cáncer y cómo se origina? 1
C. A. González Svatetz

Capítulo 2. Principales tumores potencialmente asociados a la dieta 11
L. T. López Carrillo

Capítulo 3. Alimentos y grupos alimentarios relevantes para el cáncer 19
A. Navarro

Capítulo 4. Principales compuestos y nutrientes relevantes para el cáncer 35
E. Atalah Samur

Capítulo 5. Índice y carga glucémicos 45
A. Navarro

Capítulo 6. Patrones de dieta 53
C. A. González Svatetz

Capítulo 7. Potenciales carcinógenos de la dieta 61
A. Agudo Trigueros

Capítulo 8. Evaluación de la causalidad en nutrición y cáncer 75
C. A. González Svatetz

Capítulo 9. Evidencia actual sobre la relación de alimentos y nutrientes con los tipos más frecuentes de cáncer 83
A. Agudo Trigueros, E. Atalah Samur, C. A. González Svatetz, L. López Carrillo y A. Navarro

Capítulo 10. Consumo de bebidas alcohólicas y riesgo de cáncer 123
A. Agudo Trigueros

Capítulo 11. Consumo de bebidas no alcohólicas y riesgo de cáncer 133
C. A. González Svatetz

Capítulo 12. El patrón de la dieta mediterránea en la prevención del cáncer 141
C. A. González Svatetz

Capítulo 13. Dieta, pronóstico y riesgo de recidivas en supervivientes de cáncer..... 151
A. Agudo Trigueros

Capítulo 14. Obesidad y riesgo de cáncer..... 157
C. A. González Svatetz

Capítulo 15. Importancia de la actividad física en la prevención del cáncer..... 169
A. Agudo Trigueros

Capítulo 16. Conclusiones y recomendaciones para prevenir el cáncer..... 179
C. A. González Svatetz

Índice analítico..... 187

1

¿Qué es el cáncer y cómo se origina?

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- ¿Qué es el cáncer y cómo se origina?
- ¿Cuáles son las principales causas del cáncer?
- ¿Qué importancia tienen en el origen del cáncer los factores relacionados con la alimentación, el estilo de vida y el medio ambiente?
- ¿Qué relevancia tienen los factores genéticos y hereditarios?
- ¿La alimentación y los factores genéticos pueden interactuar?
- ¿Qué importancia tiene el cáncer en relación con otras enfermedades crónicas?

¿QUÉ ES EL CÁNCER Y CÓMO SE ORIGINA?

Frecuentemente se habla del cáncer como una entidad o enfermedad única, pero en realidad el cáncer representa un grupo amplio de enfermedades diferentes que afectan a distintos órganos, tienen un pronóstico diverso y se originan en factores de riesgo diferentes. Sin embargo, tienen un aspecto común, que es el estar caracterizadas por un crecimiento y diseminación incontrolados de células debidos a fallos en los mecanismos genéticos y epigenéticos[1], pero, como luego veremos, los genes no son la única, ni la causa más importante del cáncer.

La formación de un cáncer es un proceso múltiple y complejo, en el cual las células tumorales deben superar y evadir los múltiples mecanismos genéticos de control establecidos por el cuerpo humano.

Se ha de tener presente que en el proceso de división celular hay un estricto control biológico, y si se detecta que una célula ha sufrido una mutación, no se permite que esta célula sobreviva, lo hace sólo si los mecanismos de control fallan. Las características principales del cáncer están definidas por las capacidades adquiridas por las células tumorales, que las diferencian de las células normales, y que llevan al desarrollo de tumores en el ser humano. Estas características son[1]: la capacidad para mantener un crecimiento y proliferación celulares crónicos; la capacidad de evadir la acción de los múltiples genes supresores que limitan y regulan el crecimiento celular; la capacidad de resistir la apoptosis, es decir, la muerte celular programada, que regula el crecimiento y la vida de las células, y que permite que la célula tumoral se replique y se vuelva inmortal; la capacidad de angiogénesis, es decir, la capacidad de generar vasos sanguíneos que permiten la alimentación de los tejidos tumorales que crecen; la capacidad para

activar mecanismos que permiten la invasión de otros tejidos; y la capacidad de formación de metástasis (cuando el tumor anida en otro tejido distinto al original). A estos rasgos principales de las células tumorales se han identificado y agregado otros dos más recientemente, que son la habilidad para reprogramar el metabolismo energético celular y la habilidad para evadir los mecanismos del sistema inmunológico, que vigila, identifica y tiene capacidad para destruir las incipientes células tumorales.

PRINCIPALES FACTORES CAUSALES DEL CÁNCER

Como ya se ha apuntado, las células tumorales presentan alteraciones claves de los mecanismos genéticos que les permiten crecer ininterrumpidamente, evadir los controles de las células normales e invadir otros órganos y tejidos. Pero los factores que originan este proceso están relacionados principalmente con el estilo de vida (como la dieta, el tabaco o el alcohol) o agentes biológicos (como virus y bacterias), en tanto que los factores exclusivamente genéticos, sin considerar la intervención de factores ambientales, comprenden una fracción minoritaria de las causas del cáncer. Hay que recordar que el cáncer es una enfermedad originada en múltiples causas y que hay muy pocos tumores que se originen exclusivamente por una única causa.

Papel de los factores de estilo de vida, alimentación y medio ambiente

Una revisión realizada por un grupo de investigadores[2] de un prestigioso centro hospitalario de tratamiento del cáncer de Estados Unidos (el *Anderson Cancer Center* de Houston), analizando las principales causas de mortalidad por cáncer de la población de Estados Unidos (**Fig. 1-1**) concluía que los factores genéticos hereditarios constituyen una minoría de las causas del cáncer (entre el 5 % y el 10 %), mientras que la gran mayoría se deben a causas ambientales (90 %) y del estilo de vida. Entre ellas, la alimentación representaba el 30-35 % de las causas, el consumo de tabaco el 25-30 %, las infecciones (por el virus del papiloma asociado principalmente al cáncer del cuello del útero, el virus de la hepatitis asociado al cáncer de hígado y la bacteria

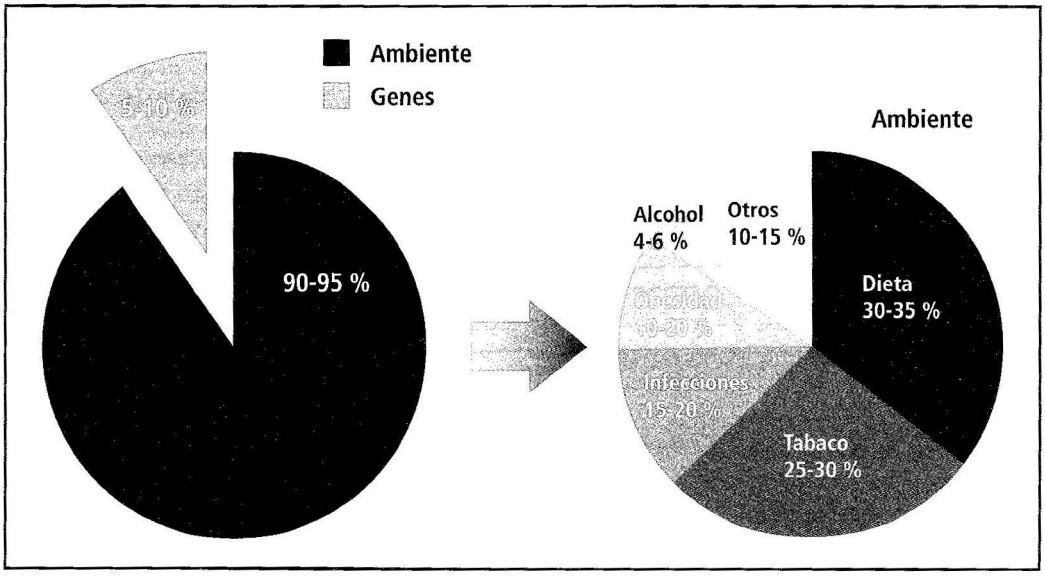

Figura 1-1. Causas de mortalidad por cáncer en la población de Estados Unidos.

Helicobacter pylori al cáncer de estómago) el 15-20 %, la obesidad el 10-20 %, el alcohol el 4-6 % y el 10-15 % a otros factores (entre los cuales se encuentran las radiaciones, la exposición solar y los contaminantes químicos ambientales).

La gran mayoría de los factores causales del cáncer están relacionados con el estilo de vida como la dieta, el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad y agentes infecciosos cuya exposición es modificable. Sólo una minoría está asociada a factores genéticos hereditarios. Por ello, el cáncer es mayormente prevenible.

El porcentaje de riesgo atribuible a un factor (denominado técnicamente como fracción etiológica o riesgo atribuible en la población) depende tanto de la magnitud o intensidad del riesgo ocasionado por la exposición a ese factor en la población (medido habitualmente por el denominado riesgo relativo), como por la proporción de la población que está expuesta a ese factor. La magnitud del riesgo de cáncer producida por el tabaco es claramente más alta que la producida por la alimentación, pero la población expuesta al tabaco es la población que fuma, que puede representar sólo un tercio de la población general. Por el contrario, la población expuesta a la alimentación es mucho más amplia, porque toda la población se alimenta, y por ello el riesgo atribuible a la alimentación en este estudio aparece como más alta que la del tabaco. Pero no todas las estimaciones sobre la importancia relativa de estos factores coinciden en señalar que la dieta es más relevante que el tabaco como causa de cáncer.

Otras estimaciones realizadas en otros países sobre el riesgo atribuible a la dieta y otros factores relacionados con el estilo de vida, presentan valores relativos diferentes, aunque hay que tener en cuenta que las cifras no son totalmente comparables, porque la proporción de población expuesta a esos factores varía de un país a otro. En un estudio realizado en China[3], se estimó que casi el 30 % de las muertes por cáncer eran atribuibles a la infección crónica, el 22,6 % al tabaco, el 13 % al bajo consumo de frutas, el 4,4 % al alcohol y el 3,6 % al escaso consumo de verduras. En el Reino Unido, analizando no la mortalidad, sino la incidencia de nuevos casos de cáncer[4], se estimó que el tabaco es el principal factor, siendo responsable del 19,4 % de los casos, mientras que el bajo consumo de frutas y verduras fue el causante del 6,1 % de los casos en varones y del 4,7 % en mujeres. Pero, aparte del impacto de estos factores de la dieta en la incidencia total, hay que tener en cuenta su importancia en relación con determinados tipos de cáncer. Es posible comprobar entonces que en este estudio el bajo consumo de frutas y verduras, el exceso de alcohol y la obesidad son responsables del 67 % de los casos de cáncer de esófago, y que el bajo consumo de frutas y verduras, el exceso de alcohol y la obesidad, más un bajo consumo de fibra y un alto consumo de carne roja y procesada, son responsables del 48 % de los tumores de colon y recto.

A nivel mundial, se ha estimado[5] que, de los 7 millones de muertes por cáncer en 2001, el 35 % son atribuibles a nueve factores de riesgo potencialmente modificables, entre los cuales los más importantes son el elevado consumo de tabaco y alcohol y el bajo consumo de frutas y vegetales.

Papel de los factores genéticos y hereditarios

En el estudio anteriormente comentado[2] sobre las causas de las muertes por cáncer de la población de Estados Unidos, se estimó que el 5-10 % de las muertes por cáncer son atribuibles directamente a factores genéticos hereditarios. Los tumores más fuertemente asociados (8 %) a factores genéticos son los de laringe, tiroides y testículo.

Hay que distinguir los tumores asociados a genes denominados de alta penetrancia (la alteración genética habitualmente heredada ocasiona la enfermedad en una elevada proporción de los portadores de la alteración genética) de los

tumores que están asociados a los genes de baja penetrancia (sólo una minoría de los portadores de la alteración genética desarrollará la enfermedad), que depende por ello principalmente de la exposición a factores ambientales y del estilo de vida. Estos tumores, variantes heredadas de genes de baja penetrancia, pueden modificar el riesgo asociado a la exposición de factores ambientales y del estilo de vida, que se comenta más adelante al describir las interacciones entre los factores genéticos y los alimentarios. A su vez, la exposición a factores ambientales y de hábitos de vida puede producir mutaciones genéticas adquiridas o alteraciones epigenéticas que, sin alterar la secuencia genética, modifican la expresión del gen (inhibiendo o estimulando funciones), las cuales favorecerán la génesis de un cáncer.

Hay otras importantes evidencias que muestran que la aparición de cáncer está más asociada a factores del estilo de vida que a factores genéticos hereditarios. En primer lugar, la existencia de enormes diferencias (de hasta 50 veces) en el riesgo de cáncer entre regiones geográficas, en poblaciones que desde el punto de vista genético son relativamente similares. En segundo lugar, diversos estudios observacionales en poblaciones que migran de un país a otro, que permiten la comparación de poblaciones genéticamente similares viviendo en un diferente medio ambiente y con estilo de vida distinto, que han mostrado que los descendientes de los emigrantes adquieren las tasas de riesgo de la población de acogida. Por ejemplo, en un estudio[6] donde se compara la incidencia de cáncer en la población de Irán que vive en Irán, con población iraní que ha emigrado a Canadá y con la población de Canadá donde estos emigrantes se han radicado, para el cáncer de mama la incidencia por cada 100.000 mujeres es de 16,9, 68,5 y 81,4, respectivamente. Para el cáncer de colon y recto es de 5,9, 11,6 y 26,6, respectivamente. Es decir, para la población iraní que emigra, la incidencia se multiplica por cuatro para el cáncer de mama y por dos para el cáncer de colon y recto, y se acercan a la tasa de la población de Canadá. Es evidente que esto no es consecuencia de cambios genéticos, sino de cambios en el estilo de vida.

En tercer lugar, los estudios en grupos genéticamente similares, como el amplio estudio de seguimiento realizado en 44.788 pares de gemelos[7] en Suecia, Dinamarca y Finlandia, que ha mostrado que para cuatro de los cinco tumores más frecuentes, la proporción del riesgo asociado a factores ambientales fue superior al 65 %. El estudio concluye que los factores genéticos hereditarios tienen una contribución minoritaria a la mayoría de los tumores. Toda esta evidencia indica que el cáncer se origina principalmente por factores ambientales y de estilo de vida que son modificables; el cáncer es, por ello, mayoritariamente prevenible.

Interacciones entre factores genéticos con el consumo de alimentos y nutrientes

Hay múltiples evidencias que muestran las profundas y complejas relaciones entre los factores nutricionales y los factores genéticos (de los denominados de baja penetrancia). La susceptibilidad genética modifica el efecto de la exposición alimentaria y, a la vez, los componentes de la dieta actúan sobre diversos procesos relacionados con la carcinogénesis. Esto ha llevado a reconocer que para avanzar en el conocimiento científico de la asociación de la dieta con el cáncer hay que combinar la información proveniente de la epidemiología y fisiología con la epidemiología molecular y la genética. La acumulación de conocimiento en este campo ha dado lugar al nacimiento de dos nuevas especialidades en el mundo de la nutrición: la *nutrigenética* y la *nutrigenómica*[8]. La nutrigenética se refiere a la respuesta específica de cada individuo a los componentes de la dieta debido a sus variantes genéticas (polimorfismos). La nutrigenómica, por su parte, estudia cómo los nutrientes modifican la expresión de los genes.

Hay evidencias, la mayoría proveniente de estudios en líneas celulares y estudios en animales, y algunas de estudios en humanos, que muestran que algunos componentes de la dieta[9] pueden intervenir en diferentes aspectos del proceso de carcinogénesis (**Fig. 1-2**) y que se

incluyen en el campo de la nutrigenómica. Pueden intervenir en la modulación de la respuesta inflamatoria, lo cual es importante porque muchos tumores (como el cáncer gástrico o el de colon y recto) se inician con un largo proceso de inflamación crónica. Pueden intervenir en la regulación hormonal. Hay varios tumores, como el cáncer de mama y endometrio, que son originados principalmente por factores hormonales. Pueden regular el metabolismo de carcinógenos, la reparación del ADN y la apoptosis. El tabaco, que es uno de los principales factores del cáncer, provoca la exposición a múltiples cancerígenos químicos, que son activados o inhibidos por enzimas metabólicas que dependen del polimorfismo genético. Los cancerígenos químicos producen mutaciones y forman aductos en el ADN, que si no son reparados y fallan los mecanismos de apoptosis (muerte celular programada) pueden dar lugar a la aparición de una célula tumoral. Finalmente, pueden intervenir en el proceso de diferenciación celular y la regulación del ciclo celular.

Existen también evidencias[10] que demuestran que ciertos componentes de la dieta pueden influir en el epigenoma, produciendo variaciones en la metilación del ADN que dan lugar a alteraciones epigenéticas. Las alteraciones epigenéticas modifican la funcionalidad del gen, aunque sin alterar su estructura. Así, por ejemplo, hay componentes del brócoli (sulforafano), del curry (curcumina), del ajo (dialil disulfuro), de la mantequilla (butirato), de las uvas (resveratrol) y del té verde (epigalocatequina-3 galato), que actúan como inhibidores de la metilación. Por el contrario, otros componentes de la soja (genisteína) o el ácido fólico pueden actuar como inductores de la metilación.

Algunos componentes de la dieta pueden regular la respuesta inflamatoria, afectar a los niveles hormonales, regular los procesos del metabolismo de cancerígenos químicos, reducir la formación de aductos en el ADN, modificar la apoptosis, intervenir en el proceso de diferenciación celular y la regulación del ciclo celular. Pueden, asimismo, inducir o inhibir la metilación, produciendo alteraciones epigenéticas que modifican la funcionalidad de los genes.

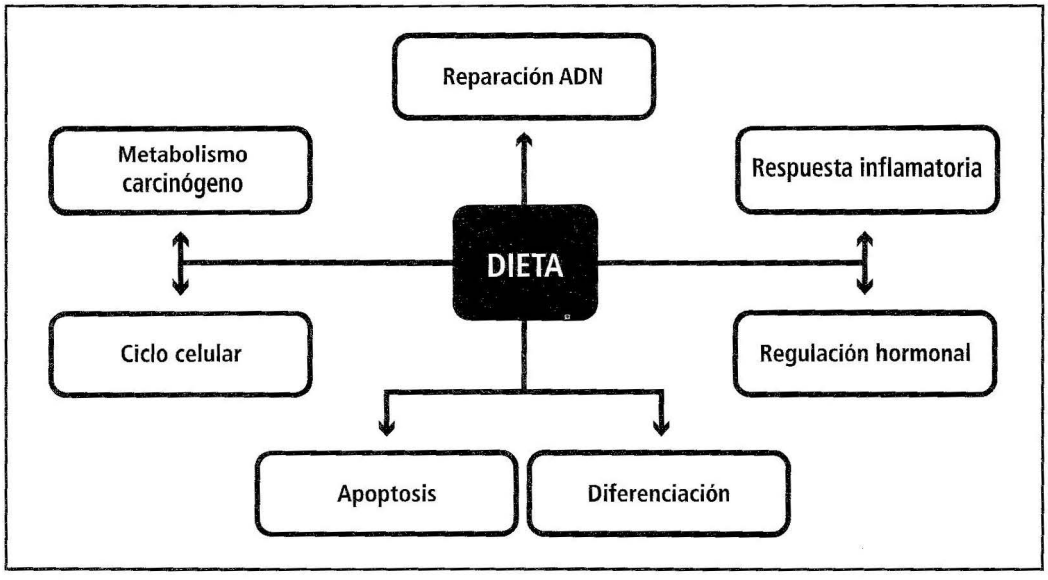

Figura 1-2. Componentes de la dieta que pueden influir en el proceso de carcinogénesis.

Hay, por otro lado, múltiples ejemplos de estudios en poblaciones humanas que muestran la importancia de las variantes genéticas individuales en la respuesta a la exposición alimentaria y que constituyen el campo de la nutrigenética. Se presenta a continuación el ejemplo del alcohol y su relación con el cáncer[11]. El alcohol (etanol) produce cáncer en múltiples órganos, pero no es directamente un cancerígeno. El etanol se transforma en acetaldehído (**Fig. 1-3**), que sí puede producir un daño al ADN y originar una mutación que dará lugar a una célula cancerosa. La transformación del etanol en acetaldehído se realiza mayormente por una enzima denominada alcohol deshidrogenasa (ADH), y en menor medida por el citocromo P450 2E1. Cuanto mayor es la actividad de esta enzima, más acetaldehído se formará, y por ello será mayor el riesgo de cáncer. A su vez, el acetaldehído se transforma en acetato mediante un proceso de oxidación que es catalizado por una enzima denominada aldehído deshidrogenasa (ALDH). El acetato no es cancerígeno, de forma que cuanto mayor sea la actividad de esta enzima, menor será el nivel de acetaldehído y, por tanto, menor el riesgo de cáncer. Como se observa, el riesgo de cáncer no depende sólo de la cantidad de alcohol ingerido, sino también de la actividad de la ADH y la ALDH.

La actividad de estas enzimas depende de la presencia de variantes funcionales en el polimorfismo genético de cada individuo. Los individuos con un genotipo con predominio del alelo *ADH1B*1* son metabolizadores lentos, por ello el nivel de acetaldehído formado será más bajo. Por el contrario, los individuos con un genotipo con predominio de los alelos *ADH1B*2* y *ADH1C*1* son metabolizadores rápidos, y como consecuencia el nivel de acetaldehído formado será alto. Por otro lado, los individuos con un genotipo con predominio del alelo *ALHD2*2* presentan un alelo inactivo y por ello cataliza-

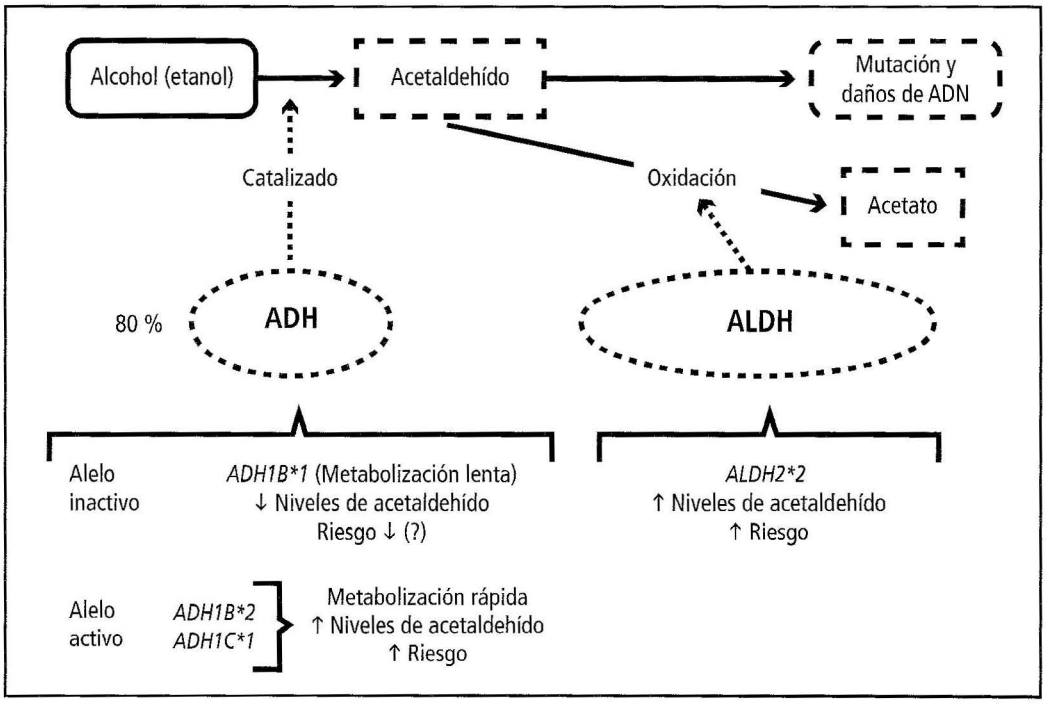

Figura 1-3. Genes y enzimas que metabolizan el alcohol. ADH, alcohol deshidrogenasa; ALDH, aldehído deshidrogenasa.

rán menos la formación de acetato, de modo que los niveles de acetato serán más bajos y los niveles de acetaldehído serán más altos.

En conclusión, los individuos que presenten una combinación de las variantes genéticas *ADH1B*2* y *ALDH2*2* serán los que tengan un mayor riesgo de cáncer asociado al consumo de alcohol. Se han realizado estudios epidemiológicos que muestran estas interacciones entre el consumo de alcohol y la susceptibilidad genética, especialmente en relación con el cáncer gástrico y el cáncer de esófago. Hay que señalar, por otro lado, que en la población de origen asiático predomina el genotipo *ALDH2*2*, y por ello los bebedores de alcohol alcanzan una mayor acumulación de acetaldehído más rápido y con un consumo relativamente bajo, que les ocasiona síntomas como enrojecimiento facial, taquicardias, náuseas e hipotensión, que es interpretado como una intolerancia al consumo de alcohol como consecuencia de su perfil genético.

IMPORTANCIA DEL CÁNCER EN RELACIÓN CON OTRAS ENFERMEDADES CRÓNICAS EN ESPAÑA Y EN PAÍSES DE LATINOAMÉRICA

El cáncer es una enfermedad que afecta tanto a poblaciones de los países desarrollados como a poblaciones en vías de desarrollo. Pero la importancia del cáncer respecto a otras enfermedades crónicas y respecto al tipo de cáncer varía de un país a otro, y hay grandes diferencias regionales.

Importancia del cáncer en España

Según la última información publicada, correspondiente al año 2012 (Instituto Nacional de Estadística, INE, Notas de Prensa del 31 de enero de 2014), sobre las defunciones en España por causa de muerte, en los dos sexos, los fallecimientos por cáncer son la segunda causa de muerte más importante, ya que representan el 27,5 % del total de fallecimientos. Las enfermedades del sistema circulatorio (cardiovasculares) son la primera causa, con el 30,3 %, mientras que las enfermedades del sistema respiratorio son la tercera, con el 11,7 %, seguidas por las enfermedades del sistema nervioso, con el 5,5 %, y del sistema digestivo, con el 4,9 %. Pero si se consideran las principales causas por sexo, se puede comprobar que en los varones, la principal causa de muerte en España son los tumores y la segunda las del sistema circulatorio, mientras que en las mujeres la primera son las del sistema circulatorio y la segunda los tumores. Los tumores son, además, la principal causa de muerte en los dos sexos entre los 35 y 74 años, que son las edades donde la incidencia de cáncer es más importante. Si se separan las enfermedades circulatorias en enfermedades isquémicas del corazón y cerebrovasculares, igualmente el cáncer pasa a ser la primera causa de muerte.

Otra forma de medir la importancia del cáncer en nuestra sociedad es la probabilidad que tienen las personas de tener un cáncer a lo largo de su vida. Hasta la fecha no hay estimaciones realizadas en países de Latinoamérica, pero sí se han hecho para Catalunya, en España. De acuerdo con una estimación del Departamento de Salud de la Generalidad de Catalunya del año 2012, 1 de cada 2 varones tendrá un cáncer en su vida. Uno de cada 6 tendrá un cáncer de próstata, 1 de cada 8 un cáncer de pulmón y 1 de cada 8 un cáncer de colon y recto. En las mujeres, 1 de cada 3 sufrirá un cáncer a lo largo de vida; en 1 de cada 9 será un cáncer de mama y en 1 de cada 14 será un cáncer de colon y recto.

Importancia del cáncer en países de Latinoamérica

Como puede comprobarse en la **tabla 1-1**, hay grandes diferencias en la importancia relativa del cáncer respecto a otras de las principales causas de muerte entre siete países seleccionados de las distintas regiones de Latinoamérica[12]. Hay que tener en cuenta que las estadísticas provienen de la publicación de la Oficina Sanitaria Panamericana, que es la agencia de la Organización Mundial de la Salud para Latinoamérica, y que presenta la mortalidad por enfermedades

del aparato circulatorio, separadas en las de enfermedades isquémicas del corazón de las cerebrovasculares, lo que hace que su peso relativo disminuya. En la gran mayoría, como consecuencia de ello, los tumores representan la primera o segunda más frecuente causa de muerte en la población general, aunque cabe tener en cuenta que las causas externas (accidentes de tráfico y homicidios, principalmente) representan la primera causa de muerte en varones en México, Guatemala, Venezuela y Brasil. Los tumores son la principal causa de muerte en ambos sexos en Cuba, Argentina y Chile, mientras que son la primera causa de muerte en mujeres en Venezuela y Brasil. Constituyen la segunda causa de muerte en ambos sexos en México, en mujeres en Guatemala y en varones en Brasil, y la tercera causa de muerte en varones en Guatemala y Venezuela.

Tabla 1-1. Principales causas de muerte* en algunos países de Latinoamérica[12] según el sexo

País	Primera	Segunda	Tercera	Cuarta	Quinta
Argentina					
Varones	Tumores	Transmisibles	Externas	Isquemia cardíaca	Cerebrovasculares
Mujeres	Tumores	Transmisibles	Cerebrovasculares	Isquemia cardíaca	Externas
Brasil					
Varones	Externas	Tumores	Transmisibles	Isquemia cardíaca	Cerebrovasculares
Mujeres	Tumores	Transmisibles	Cerebrovasculares	Isquemia cardíaca	Diabetes
Chile					
Varones	Tumores	Isquemia cardíaca	Externas	Cerebrovasculares	Transmisibles
Mujeres	Tumores	Cerebrovasculares	Isquemia cardíaca	Transmisibles	Diabetes
Cuba					
Varones	Tumores	Isquemia cardíaca	Externas	Cerebrovasculares	Transmisibles
Mujeres	Tumores	Isquemia cardíaca	Cerebrovasculares	Transmisibles	Externas
Guatemala					
Varones	Externas	Transmisibles	Tumores	Isquemia cardíaca	Diabetes
Mujeres	Transmisibles	Tumores	Diabetes	Externas	Isquemia cardíaca
México					
Varones	Externas	Tumores	Diabetes	Isquemia cardíaca	Transmisibles
Mujeres	Diabetes	Tumores	Isquemia cardíaca	Transmisibles	Cerebrovasculares
Venezuela					
Varones	Externas	Isquemia cardíaca	Tumores	Transmisibles	Cerebrovasculares
Mujeres	Tumores	Isquemia cardíaca	Cerebrovasculares	Transmisibles	Diabetes

* Las causas cardiovasculares están separadas en las enfermedades isquémicas cardíacas y las cerebrovasculares.

RESUMEN

- La formación de un cáncer es un proceso complejo en el cual las células tumorales deben superar y evadir múltiples mecanismos genéticos de control.
- Las células tumorales adquieren capacidades para mantener una proliferación celular crónica, evadir la acción de genes supresores, resistir la apoptosis, promover la angiogénesis, invadir otros tejidos, reprogramar el metabolismo energético celular y evitar el sistema inmunológico.
- Por ello, el cáncer es, en parte, una enfermedad genética, pero es consecuencia principalmente de la exposición a factores ambientales y de estilo de vida.
- La gran mayoría de los tumores están asociados al consumo de tabaco, la dieta, la obesidad, el consumo de alcohol y agentes infecciosos.
- Sólo una fracción minoritaria de los tumores está relacionada con factores genéticos hereditarios. Esto se sustenta en las grandes diferencias en la incidencia de ciertos tumores entre poblaciones genéticamente similares, en los estudios en gemelos y en los estudios de poblaciones que migran de un país a otro.
- El cáncer es por ello mayormente prevenible, porque la mayoría de sus principales factores de riesgo son modificables.
- Los componentes de la dieta pueden actuar en el proceso de carcinogénesis por su capacidad de regular la respuesta inflamatoria, los niveles hormonales, el metabolismo de cancerígenos, la apoptosis, la diferenciación y el ciclo celular, la formación de aductos y de inducir o inhibir la metilación.
- En España, el cáncer es la principal causa de muerte en los varones y la segunda en las mujeres, y la principal causa de muerte en los dos sexos entre las personas de 35 a 74 años de edad.
- En determinados países de distintas regiones de Latinoamérica, de acuerdo con las estadísticas que separan las enfermedades isquémicas del corazón de las cerebrovasculares, se puede comprobar que el cáncer es la principal causa de muerte en ambos sexos en Cuba, Argentina y Chile, y la primera en mujeres de Brasil y Venezuela.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011; 144: 646-74.
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res. 2008; 25: 2097-116.
3. Wang JB, Jiang Y, Liang H, Li P, Xiao HJ, Ji J, et al. Attributable causes of cancer in China. Ann Oncol. 2012; 23: 2983-9.
4. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Br J Cancer. 2011; 105: S77-81.
5. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M; Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. Lancet. 2005; 366: 1784-93.
6. Yavari P, Hislop TG, Bajdik C, Sadjadi A, Nouraie M, Babai M, et al. Comparison of cancer incidence in Iran and Iranian immigrants to British Columbia, Canada. Asian Pac J Cancer Prev. 2006; 7: 86-90.
7. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med. 2000; 343: 78-85.
8. Milner JA. Incorporating basic nutrition science into health interventions for cancer prevention. J Nutr. 2003; 133 (11 Supl 1): 3820S-6S.
9. World Cancer Research Fund & American Investigation of Cancer Research, Food, Nutrition and the

Prevention of Cancer: a global perspective. Menasha, USA: BANTA Book Group; 2007.
10. Berdasco M, Esteller M. Hot topics in epigenetic mechanisms of aging: 2011. Aging Cell. 2012; 11: 181-6.
11. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. Lancet Oncol. 2009; 10: 173-80.
12. Organización Panamericana de la Salud. Situación de Salud en las Américas. Indicadores Básicos 2009. Disponible en: http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2009/IB_SPA_2009.pdf?ua=1.

2 Principales tumores potencialmente asociados a la dieta

L. T. López Carrillo

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Cuáles son los tipos de cáncer potencialmente asociados a la dieta que se diagnostican más frecuentemente a nivel mundial?**
- **¿Cuáles son los tipos de cáncer asociados a la dieta que ocasionan el mayor número de muertes a nivel mundial?**
- **¿Cuál es la importancia relativa de estos tumores en la incidencia y mortalidad por cáncer en España y en determinados países de Latinoamérica?**

TIPOS DE CÁNCER Y SU INCIDENCIA EN LA POBLACIÓN

El cáncer es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo. En el año 2012 se registraron aproximadamente 14 millones de casos nuevos y 8 millones de muertes por cáncer, y se espera que para el 2030, 13,2 millones de personas mueran por esta causa[1,2].

Ya en 1981, Doll y Peto sugirieron que los factores dietéticos podrían contribuir con aproximadamente el 30-35% de las muertes por cáncer en Estados Unidos, impacto similar al del tabaquismo[3]. Sin embargo, la medida en que la dieta contribuye a la mortalidad por cáncer es muy variable según el tipo de cáncer, y podría ser muy alta en el caso del cáncer de colon y recto[4]. En este capítulo se describen los tumores más frecuentes y que pueden estar potencialmente asociados a la dieta.

La medida en que la dieta contribuye a la incidencia y la mortalidad por cáncer es muy variable según el tipo de cáncer.

Cáncer de cavidad oral, faringe y laringe

Los tumores de cavidad oral son los más frecuentes de este grupo, con 300.000 casos nuevos anuales, en el año 2012, dos tercios de ellos en varones[1]. Las zonas de mayor riesgo se encuentran en Melanesia, sur y centro de Asia y Europa oriental, con tasas estandarizadas (por 100.000 habitantes) de 9 a 16 en varones. El número de pacientes con cáncer de la faringe (orofaringe e hipofaringe) en 2012 fue de aproximadamente 140.000; las tasas de incidencia más elevadas se encuentran en Europa occidental (7,5 y 1,6 en varones y mujeres, respectivamente). El cáncer de la nasofaringe es

relativamente raro (alrededor de 87.000 casos en 2012); las tasas más elevadas se observan en el sudeste de Asia (6,4 y 2,4 en varones y mujeres, respectivamente), aunque son también relativamente altas en China y en el norte de África. Finalmente, los tumores de la laringe, con casi 160.000 nuevos casos en el año 2012, son el tumor de mayor razón entre sexos (7 varones por cada mujer). Las tasas más elevadas se observan en Europa (central, oriental y mediterránea), con 7-8 casos anuales por 100.000 habitantes en varones. En España, las tasas estandarizadas por edad para cavidad oral y faringe conjuntamente son de 16,8 y 4,2 por 100.000 habitantes en varones y mujeres, respectivamente, mientras que para la laringe las tasas son de 11 y 0,9, respectivamente[2]. Respecto al pronóstico, se sitúan en una posición intermedia, al menos en los países occidentales, con tasas de supervivencia relativa a los 5 años entre el 40 % y el 60 %. En España, las cifras correspondientes son del 45 % para los tumores de cavidad oral, del 32 % para orofaringe, del 55 % para nasofaringe y del 62 % para laringe. En los países de Latinoamérica estos tumores son relativamente poco frecuentes, con las excepciones de Brasil, donde los tumores de cavidad oral son la décima causa más frecuente de cáncer en varones, y de Cuba, donde el cáncer de laringe representa la sexta causa más habitual en varones.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más diagnosticado; así, en el año 2012 ocasionó 456.000 nuevos casos (el 3 % de todos los cánceres) y 400.000 muertes (el 5 % del total de las muertes por cáncer), las cuales corresponden a una tasa de incidencia estandarizada por edad de 5,9 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 5 por 100.000 habitantes, respectivamente. Es más frecuente en varones (325.000 casos) que en mujeres (133.000 casos)[5].

Al igual que otros tipos de tumores malignos, el cáncer de esófago muestra contrastes en sus cifras de incidencia. Las mayores tasas se observan en el este de Asia (Mongolia y China), Asia central (Turkmenistán, Tayikistán y Bangladesh) y este de África (Malawi, Kenia y Uganda), y las más bajas en África occidental (Burkina Faso y Nigeria) y algunos países de Latinoamérica y el Caribe (Trinidad y Tobago, Nicaragua y México)[5].

Cáncer de pulmón

En el mundo, el cáncer de pulmón es el más frecuente. En 2012, fue el cáncer más común en varones (tasa de incidencia de 34,2/100.000 varones) y el tercer cáncer más habitual entre mujeres (tasa de incidencia de 13,6/100.000 mujeres); en conjunto se diagnosticaron aproximadamente 1,8 millones de casos en ese año (el 13 % del total de la incidencia por cáncer). Asimismo, el cáncer de pulmón es la causa más frecuente de fallecimiento por cáncer y contribuyó con el 20 % del total de la mortalidad por cáncer (alrededor de 1,6 millones de muertes). La incidencia del cáncer de pulmón empieza a disminuir en algunos países del norte de Europa y en Estados Unidos (gracias al control del tabaquismo), aunque en el sur y el este de Europa se observa un incremento. En 1980, sólo un 31 % de los casos ocurrían en países en vías de desarrollo, mientras que en la actualidad representan más del 55 % de los casos. Se espera que la disminución del número de fumadores impacte favorablemente en la incidencia de esta enfermedad, ya que el tabaquismo es el principal factor de riesgo de esta neoplasia[5,6].

Geográficamente, existe una gran variabilidad internacional de aproximadamente 80 veces de diferencia en su incidencia. Más de la tercera parte de los casos nuevos diagnosticados en 2012 ocurrieron en China (652.842). Entre los varones, las tasas de incidencia más altas se registran en América del norte, Europa central (con las mayores tasas en Hungría y Polonia), Europa del sur (con las tasas más elevadas en Macedonia, Serbia, Croacia, Montenegro, Eslovenia y España) y Europa occidental (con las tasas más altas en Francia y Alemania), algunos países de Asia (Armenia, Turquía, China, Re-

pública Democrática de Corea y República de Corea) y en América del sur (Argentina y Uruguay). En mujeres, las tasas más altas se registraron en América del norte, Europa del norte (las tasas más elevadas se observaron en Dinamarca, Islandia, Irlanda y Reino Unido), Europa occidental (con elevadas tasas en Holanda, Francia y Suiza), Asia oriental (China y República Democrática de Corea) y Oceanía. Mientras que las tasas más bajas se observan en África, tanto en varones como en mujeres[5].

Cáncer de estómago

El cáncer de estómago es el cuarto cáncer más diagnosticado en varones (8,5 % del total) y el quinto en mujeres (4,8 % del total). A lo largo del tiempo, la incidencia de este cáncer ha disminuido en la mayoría de los países; no obstante, en 2012 se produjeron aproximadamente 952.000 nuevos casos y 723.000 muertes por este tipo de cáncer, que corresponden a una tasa de incidencia estandarizada por edad de 12,1 por 100.000 habitantes y una tasa de mortalidad de 8,9 por 100.000 habitantes, respectivamente. Dicho decremento se ha asociado principalmente al mayor acceso e implementación de prácticas sanitarias que han reducido la prevalencia de la infección por *Helicobacter pylori* y a la conservación de los alimentos[5,6]. A pesar de ello, el cáncer de estómago es aún la tercera causa de muerte por cáncer a escala mundial.

Al igual que otros tipos de tumores malignos, el cáncer de estómago muestra contrastes en sus cifras de incidencia. Más del 70 % de los casos se producen en países en vías de desarrollo. La incidencia en varones es dos veces más alta que en mujeres. Las mayores tasas de incidencia se observan en el este de Asia (República de Corea, Mongolia, Japón y China) y las más bajas en África (Ghana, Burkina Faso y Mozambique)[5]. En Latinoamérica es especialmente alta en la zona andina, sobre todo de Colombia, y en España en la meseta castellana. Los estudios en migrantes han mostrado un incremento de riesgo generacional al desplazarse de un país occidental, como Estados Unidos, a uno oriental, como Japón[6].

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es el decimosegundo tipo de cáncer más registrado y la séptima causa de muerte por cáncer a escala mundial; tiene una alta mortalidad, con una estimación de 337.872 casos nuevos y 330.391 muertes ocurridas en 2012. Entre los varones, es el decimosegundo tipo de cáncer diagnosticado (tasa de incidencia de 4,9/100.000 varones), mientras que en mujeres ocupa el undécimo lugar (tasa de incidencia de 3,6/100.000 mujeres)[5]. Las más altas tasas de incidencia se han observado en Europa central y occidental, América del norte y algunos países de América del sur (Argentina y Uruguay); mientras que las tasas de incidencia más bajas se han constatado en la mayoría de las regiones de África y en las regiones de Asia central y del sudeste[5]. Se considera un cáncer predominante en países desarrollados, donde es tres veces más común que en países de bajos ingresos, con tasas de incidencia estables a lo largo del tiempo[6].

Cáncer de hígado

El cáncer hepático es el sexto tipo de cáncer diagnosticado a escala mundial y la segunda causa de muerte por cáncer. En el año 2012 se registraron cerca de 782.500 casos y 745.600 muertes, por lo cual su pronóstico es malo. Entre los varones, es el quinto tipo de cáncer más común (8 % del total), mientras que en mujeres es el noveno cáncer más frecuente (3 % del total).

A lo largo del tiempo ha mostrado una incidencia estable en la mayoría de los países, con una variación aproximada de entre 20 a 40 veces a nivel mundial. Geográficamente, cerca del 85 % de los nuevos casos ocurren en países de medio y bajo desarrollo socioeconómico, y casi el 50 % del total de casos se presenta en China. La incidencia en varones duplica a la de las mujeres. Las tasas más elevadas se han observado en Asia oriental y del sudeste y en ciertas regiones de África (África occidental y África del

norte), mientras las tasas más bajas se presentan frecuentemente en regiones muy desarrolladas (Europa, Oceanía y América del norte)[5,6].

Cáncer de colon y recto

En 2012, el cáncer de colon y recto representó aproximadamente el 10 % de la carga mundial de incidencia por cáncer (tasa de incidencia de 17,2/100.000 habitantes), convirtiéndose en el segundo cáncer más común entre las mujeres (tasa de incidencia de 14,3/100.000 mujeres) y el tercero entre los varones (tasa de incidencia de 20,6/100.000 varones). Casi el 60 % de los casos se producen en regiones desarrolladas. Además, fue la cuarta causa más común de muerte por cáncer en el mundo, con una cifra estimada de 693.933 muertes, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 8,3/100.000 habitantes.

Generalmente, las tasas más altas de este tipo de tumor se han registrado en Europa (República Checa, Eslovaquia, Dinamarca, Holanda y Hungría), Asia oriental (Japón y República de Corea), Oceanía (Nueva Zelanda y Australia) y en Latinoamérica, donde es especialmente elevada en Argentina y Uruguay. Mientras que las tasas más bajas se han observado en África, América central y Asia central[5]. Este cáncer está aumentando rápidamente en Japón y algunos países de baja y mediana economía; no obstante, se ha observado un moderado decremento paulatino en el número de pacientes diagnosticados en Estados Unidos y algunos países del norte de Europa[6].

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el más diagnosticado y la principal causa de mortalidad por cáncer en mujeres. Cerca del 43 % de los nuevos casos y el 34 % de las muertes ocurren en Europa y América del norte. En el año 2012 se registraron 1,7 millones de nuevos casos (25 % del total de los casos de cáncer en mujeres) y 522.000 muertes (el 15 % del total de las muertes por cáncer en mujeres). Las tasas más altas de incidencia se han observado en América del norte (91,6/100.000 mujeres), Europa del norte (89,4/100.000 mujeres) y Europa occidental (96/100.000 mujeres). En Latinoamérica destacan las elevadas tasas de incidencia registradas en Argentina (71,2/100.000 mujeres) y Uruguay (69,8/100.000 mujeres). Las tasas más bajas se observan, en líneas generales, en las regiones de África y América central[5]. Los estudios en migrantes muestran una disminución del riesgo de cáncer mamario al mudarse de un país occidental, como Estados Unidos, a uno oriental, como Japón[6], y a la inversa, hay un aumento del riesgo al trasladarse de un país menos desarrollado, como Irán, a uno más desarrollado, como Canadá[6].

Cáncer de cuello del útero

El cáncer de cuello del útero es el cuarto más común y la cuarta causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo. En el año 2012 se registraron aproximadamente 528.000 nuevos casos y 266.000 muertes por este tipo de cáncer, las cuales correspondieron a tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad de 14 y 6,8 por 100.000 mujeres, respectivamente. El cáncer de cuello del útero afecta predominantemente a mujeres de países de bajos ingresos con una carga global de cerca del 70 %. Aproximadamente el 23 % de los nuevos casos de cáncer de cuello del útero se diagnostican en la India (122.844 casos)[5].

Al igual que otros tipos de cáncer, presenta gran variabilidad geográfica. Las tasas de incidencia (por 100.000 mujeres) se encuentran en un rango que oscila desde 4,4 en la región de Asia occidental (en Palestina, 2/100.000 mujeres) hasta 42,7 en la región de África oriental (en Malawi, 75,9/100.000 mujeres)[5]. Si bien las tasas de incidencia muestran una tendencia decreciente en los países de mayores ingresos, no es posible estimar la tendencia en países de bajos recursos por la falta de información al respecto a lo largo del tiempo[6].

Cáncer de próstata

En 2012, el cáncer de próstata fue el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado

en varones, con un total de 1.111.689 nuevos casos (15 % del total de todos los tipos de cáncer en varones). Además, se convirtió en la quinta causa de mortalidad por cáncer, con una cifra total aproximada de 310.000 muertes (7 % del total de todas las muertes por cáncer en varones). Más de la mitad de los nuevos casos y alrededor del 41 % de las muertes ocurrieron en países desarrollados como Estados Unidos y Canadá (23 % del total de los casos nuevos y 11 % del total de las muertes) y Europa (37 % del total de los casos nuevos y 30 % del total de las muertes). En cuanto a la distribución geográfica, se han observado variaciones de hasta 25 veces a lo largo del mundo. Las tasas más bajas de incidencia de este cáncer se han registrado en países asiáticos como Nepal (1,5/100.000 varones) o Bangladesh (1,7/100.000 varones) y las más altas en países nórdicos como Noruega (129,7/100.000 varones) y Suecia (119/100.000 varones), en Europa occidental, principalmente Francia (127,3/100.000 varones), así como en Australia y Nueva Zelanda (116,6/100.000 varones). Se observa un incremento en las tasas de incidencia a nivel mundial, con un marcado aumento en algunos de ellos como Estados Unidos y Latinoamérica (Costa Rica, Colombia y Ecuador), posiblemente por el mayor acceso y utilización de programas de cribado mediante la determinación del antígeno prostático específico[5,6].

Cáncer de vejiga

Con un total de 429.793 nuevos casos (tasa de incidencia de 9/100.000 habitantes) y un total de 165.084 muertes (tasa de mortalidad de 1,9/100.000 habitantes), el cáncer de vejiga es el noveno cáncer más frecuentemente reportado en ambos sexos y la decimotercera causa de muerte por cáncer más común a escala mundial. Las tasas de incidencia son de 2 a 4 veces más altas en varones (9/100.000 varones) que en mujeres (2,2/100.000 mujeres). El 72 % de los nuevos casos ocurren en países con alto desarrollo socioeconómico. Las tasas de incidencia más altas se registran en América del norte, Europa (especialmente España), norte de África y Australia (entre 7,6-11,6/100.000 habitantes) y las tasas más bajas en la mayoría de los países africanos y asiáticos y en algunos países de Latinoamérica[5]. Si bien se observó un incremento paulatino en su tendencia en varios países durante el siglo pasado, en algunos ha disminuido en los últimos 30 años, sin presentar un patrón claro global[6].

COMPARACIÓN DE LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE LOS CINCO PRINCIPALES TIPOS DE CÁNCER EN ESPAÑA Y DETERMINADOS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA

Entre los varones de España[5], el cáncer mayormente diagnosticado es el cáncer de próstata, seguido del cáncer de pulmón, de colon y recto, de vejiga urinaria y de estómago. No obstante, el cáncer de pulmón es el que ocasiona el mayor número de muertes, seguido del cáncer de colon y recto, próstata, vejiga y estómago. En las mujeres, el tumor con más casos diagnosticados es el de mama, que duplica a la segunda causa, que es el cáncer de colon y recto, seguidos por el cáncer de cuerpo del útero, pulmón y páncreas. El cáncer de mama y el cáncer de colon y recto son también las causas que más fallecimientos por cáncer producen, seguidos por el cáncer de pulmón, páncreas y estómago.

Al comparar las tasas de incidencia de cáncer en España, ajustadas por edad, con las respectivas para los países europeos en su totalidad[7], se observa que las tasas en varones son claramente más altas para la vejiga urinaria, algo más elevadas para el cáncer de colon y recto, hígado y pulmón, y algo más bajas, por el contrario, en esófago, páncreas, estómago y próstata. En las mujeres se encuentran tasas ajustadas de incidencia más bajas que en la población europea para los tumores de pulmón, esófago y de cuello del útero, y relativamente similares para el cáncer de colon y recto, hígado, páncreas, mama y vejiga urinaria.

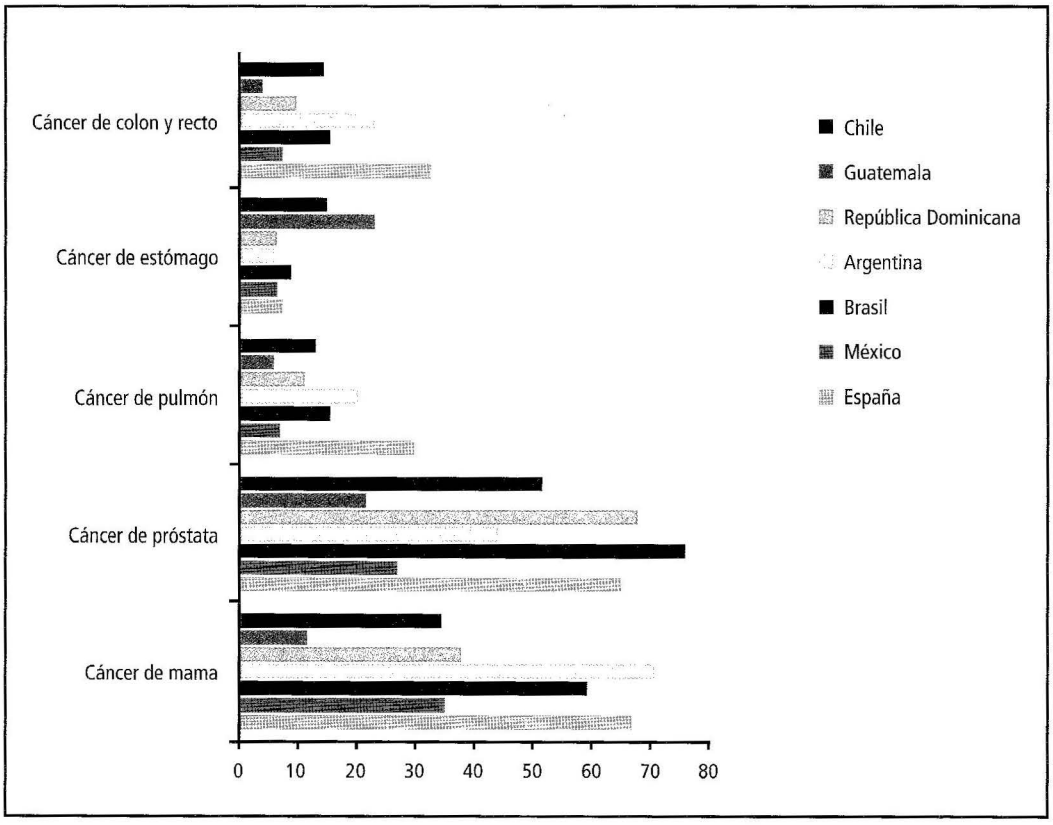

Figura 2-1. Comparación de la tasa de incidencia estandarizada por edad de los cinco principales tipos de cáncer en España y países seleccionados de Latinoamérica. Tomada de Ferlay *et al.*[5]

En España, el cáncer mayormente diagnosticado en varones es el cáncer de próstata, seguido por el cáncer de pulmón, el de colon y recto, vejiga urinaria y el cáncer de estómago. En las mujeres es el de mama, seguido por el cáncer de colon y recto, cuerpo de útero, pulmón y páncreas.

En Latinoamérica y el Caribe[5] también se diagnostica con mayor frecuencia entre los varones el cáncer de próstata, que casi duplica a la segunda causa, que es el cáncer de pulmón. Le siguen en tercer lugar el cáncer de colon y recto, en cuarto puesto el de estómago (con un número de casos relativamente similar) y en quinto lugar el cáncer de hígado. En las causas de mortalidad, los tumores que más casos de muerte producen son también el cáncer de próstata y de pulmón, con un número relativamente similar, seguidos del cáncer de estómago, el de colon y recto y en quinto lugar el de hígado. En las mujeres, el tumor con mayor número de casos es el cáncer de mama, que supera por mucho al cáncer de cuello del útero en varios países, pero no en todos, seguidos por el cáncer de colon y recto, pulmón y estómago, con cifras relativamente similares. Como causa de mortalidad, el cáncer de mama es también la primera causa y el cáncer de cuello la segunda, seguidos por el cáncer de pulmón, colon y recto, y estómago, con un peso relativamente similar.

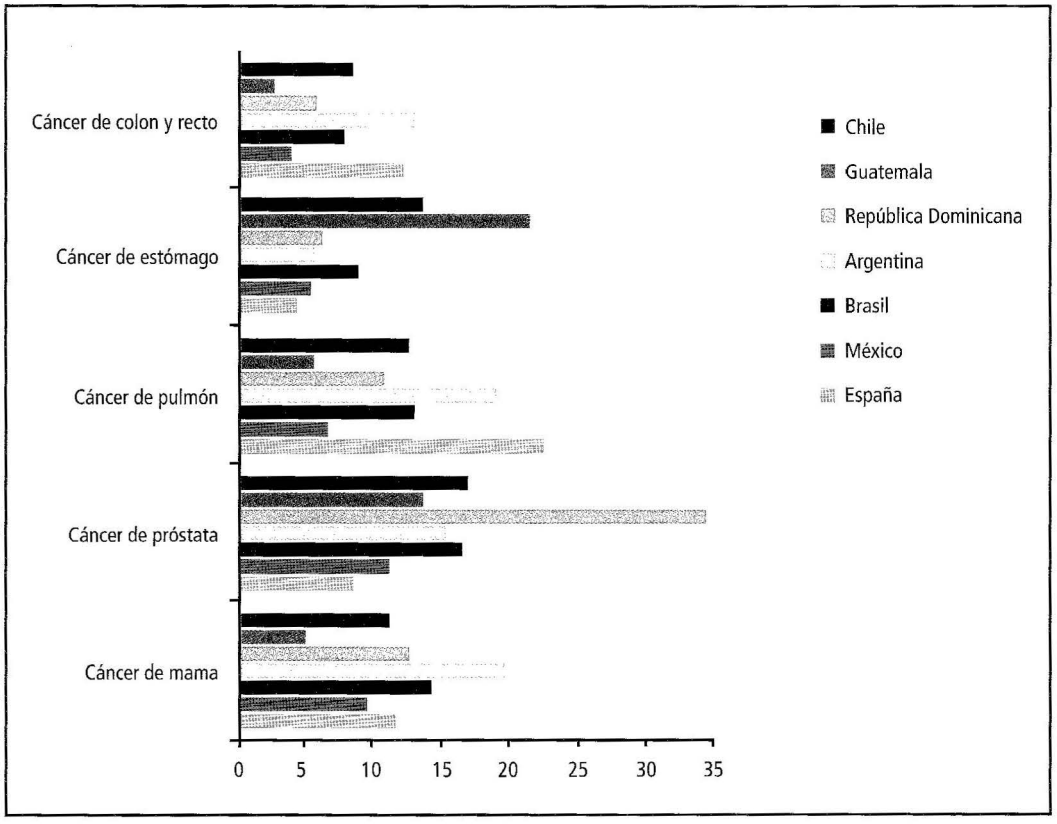

Figura 2-2. Comparación de la tasa de mortalidad estandarizada por edad de los cinco principales tipos de cáncer en España y países seleccionados de Latinoamérica. Tomada de Ferlay *et al.*[5]

En Latinoamérica, el cáncer más común en varones es el de próstata, seguido por el cáncer de pulmón, colon y recto, estómago y cáncer de hígado. En las mujeres es el cáncer de mama, seguido por el de cuello del útero, colon y recto, pulmón y estómago.

Al comparar la incidencia estimada en España de los principales tipos de cáncer potencialmente asociados con la dieta con las respectivas en determinados países de Latinoamérica se puede observar (**Fig. 2-1**) que, tanto el cáncer de pulmón como el de colon y recto, son más frecuentes en España que en dichos países. No obstante, Brasil y República Dominicana registran mayores tasas de incidencia de cáncer de próstata que España, así como Argentina tiene mayor incidencia de cáncer mamario que España. Mientras que la tasa de incidencia de cáncer de estómago en España es similar a la registrada en México, Brasil, Argentina y República Dominicana, todas las cuales son mucho menores que las observadas en Chile y en Guatemala.

Con respecto a la mortalidad (**Fig. 2-2**), destaca el dato de una menor mortalidad por cáncer de próstata y de estómago en España que en los países seleccionados, donde destaca la mayor magnitud de muertes por cáncer de estómago en Guatemala. En contraste, la mortalidad por cáncer de mama es mayor en

España en comparación con la registrada en México y Guatemala, pero menor que la observada en Argentina, Chile, República Dominicana y Brasil. Asimismo, en España es mayor la mortalidad por cáncer de pulmón que en los países de comparación, así como la mortalidad por cáncer de colon y recto, que es ligeramente superada por la observada en Argentina.

RESUMEN

- El cáncer es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo. Se espera que para el año 2030, 13,2 millones de personas mueran por esta causa.
- De los tipos de cáncer que pueden estar potencialmente asociados a la dieta en ambos sexos, el cáncer de pulmón es el más frecuente a nivel mundial, seguido del cáncer de colon y recto, estómago e hígado.
- En varones, los tipos de cáncer más comunes son los de pulmón, próstata y colon, mientras que en mujeres el más frecuente es el cáncer de mama, seguido del de colon y recto y el de cuello del útero.
- Todos los tipos de cáncer mencionados presentan una diversa distribución geográfica.
- En los países más desarrollados hay una mayor incidencia de cáncer de pulmón, colon y recto, vejiga, páncreas, próstata y mama.
- En los países menos desarrollados se registra una mayor incidencia de cáncer de estómago, hígado y cuello del útero.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart BW, Wild CP. The global and regional burden of cancer. World Cancer Report; 2014.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. 2011; 61: 69-90.
3. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst. 1981; 66: 1191-308.
4. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res. 2008; 25: 2097-116.
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. 2013. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible en: http://globocan.iarc.fr, accessed on 1/11/2014.
6. World Cancer Research Found, American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A global perspective. Washington, DC, USA, American Institute for Cancer Research; 2007.
7. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe 2008. Eur J Cancer. 2010; 46: 765-81.

3 Alimentos y grupos alimentarios relevantes para el cáncer

A. Navarro

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Qué papel desempeñan los diferentes alimentos y grupos de alimentos en el riesgo de cáncer?**
- **¿Cuáles son los principales nutrientes y compuestos que aportan estos alimentos?**
- **¿De qué manera se comportan los diferentes componentes de los alimentos en el proceso carcinógeno?**

IMPORTANCIA DE LA DIETA EN EL DESARROLLO DE DIVERSOS TIPOS DE TUMORES

Durante las últimas décadas, gran cantidad de investigaciones han constatado que la alimentación desempeña un relevante papel en el largo y complejo proceso que lleva a la aparición clínica de un cáncer[1]. La influencia de la dieta y la nutrición puede ser específica para el tipo y sitio o localización de los tumores malignos, siendo el cáncer de colon y recto uno de los más fuertemente asociados a ellos.

Si bien las investigaciones sobre alimentación y cáncer se han incrementado notablemente en diversas regiones del mundo, las evidencias obtenidas no siempre son comparables entre los diversos países o regiones estudiadas, porque la prevalencia de exposición a alimentos y patrones alimentarios puede ser diferente. Como se describe en el capítulo 6, no sólo tiene importancia la exposición a alimentos individuales, sino también la exposición a *patrones alimentarios*. Varios trabajos, y algunos en Latinoamérica, muestran resultados muy interesantes que sugieren que los patrones alimentarios característicos de ciertas poblaciones influyen en el desarrollo de distintos tipos de cáncer[2].

El patrón alimentario tiene un componente cultural, antropológico, y por ello se describe como el conjunto de alimentos y productos alimentarios que una población consume de manera habitual, sea varias veces al día, a la semana o al mes. Este patrón alimentario sintetiza, consciente e inconscientemente, el conjunto de representaciones, creencias, conocimientos y prácticas asociados a la alimentación, heredadas o aprendidas, y que son compartidas por los individuos de un mismo grupo social determinado, dentro de una cultura generada a lo largo del tiempo[3].

Cabe suponer, entonces, que los patrones alimentarios están influenciados por diversos factores y circunstancias complejas y dinámicas. La dieta, o más bien la alimentación habitual de las poblaciones, constituye una variable multidimensional y, por tanto, medir su exposición es un tanto complejo. Más aun, los alimentos que se consumen contienen cientos de constituyentes, algunos bien conocidos,

aunque también otros no conocidos ni cuantificados. Por otra parte, los patrones y prácticas alimentarias constituyen pilares de la identidad de una cultura, aunque en ocasiones presentan grandes variaciones entre un país y otro, e incluso entre regiones de un mismo país. Otro aspecto que se debe considerar cuando se interpreta la relación dieta-cáncer es que la alimentación forma parte de un estilo de vida, de la cultura de una determinada población, que vive en un cierto hábitat, con determinadas características de suelo, clima, disponibilidad y acceso a los alimentos y tecnología, preferencias, costumbres, creencias, saberes y condiciones materiales de vida, entre otros factores. Así, es necesario comprender esta complejidad multidimensional para estudiar e interpretar los hallazgos científicos que se han logrado hasta el momento, ya que algunos de estos factores pueden modificar el efecto de los alimentos o nutrientes.

Como ya se ha apuntado, la dieta y los alimentos que la integran se consideran factores que influyen en la aparición y desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, en particular el cáncer, como también las enfermedades cardiovasculares[4]. Algunos aspectos de la alimentación se consideran potencialmente peligrosos para la salud humana. Son de gran interés y discusión a escala mundial ciertos avances biotecnológicos, como la irradiación o las modificaciones genéticas de los alimentos, aunque a día de hoy son insuficientes las evidencias que sustentan, o no, su posible riesgo. Entre los potenciales cancerígenos más importantes de la dieta occidental se han propuesto las nitrosaminas, las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos policíclicos aromáticos, los cuales derivan del tratamiento en la elaboración de ciertos productos alimentarios o del tipo de cocción de alimentos como las carnes; todos ellos se describen en el capítulo 7. No obstante, actualmente se sostiene que el aumento del riesgo de cáncer está más asociado a condiciones más complejas como la obesidad y una alimentación habitual desequilibrada y pobre en verduras y frutas, más que a la ingesta de potenciales carcinógenos en los alimentos[4].

La dieta y los alimentos que la integran se consideran factores que influyen en la aparición y desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, en particular el cáncer. Algunos aspectos de la alimentación se consideran potencialmente peligrosos para la salud humana.

GRUPOS DE ALIMENTOS Y SU RELACIÓN CON DIFERENTES TIPOS DE CÁNCER

Alimentos de origen animal

Constituyen, por lo general, la principal fuente de proteínas y micronutrientes en la alimentación habitual (**Tabla 3-1**). La cantidad y naturaleza del contenido en lípidos de las carnes vacunas, de pollo y pescado depende de los métodos de crianza de los animales, el procesamiento o conservación y la preparación, así como también del tipo de animal.

Carnes

Este grupo incluye todo tipo de carnes, como vacuno o res, pollo y aves de corral en general, cerdo/puerco, cordero, sean sus músculos esqueléticos como los órganos internos, brozas/despojos, interiores, vísceras/achuras (sesos, hígado, riñón, lengua, mondongo, callos/guatitas, intestinos/chinchulines y tripa gorda), pescados y frutos de mar. Corresponden también a este grupo tanto las carnes frescas como las conservadas, preservadas o subproductos como fiambres o cecinas, embutidos, picadillos y paté, entre otros. Es decir, tanto las llamadas carnes rojas como las blancas.

El consumo de carnes a nivel mundial sigue en aumento, siendo las aves la fuente más barata y accesible. Luxemburgo y España se encuentran entre los mayores consumidores europeos y superan los 100 kg/persona/año. También es importante destacar que entre los años 2010 y 2012 Brasil alcanzó los 82 kg per cápita,

superando a la Unión Europea en ingesta de carnes, mientras que Argentina actualmente ha dejado de estar entre los 10 países de mayor consumo y Chile lo ha incrementado. En general, los niveles de consumo han aumentado considerablemente en las economías emergentes, mientras que en el área de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) se ha estancado el consumo per cápita en los últimos 10 años[5].

Como se mencionó, el consumo habitual de carnes rojas es considerablemente alto en algunos países del cono sur como Argentina, en donde constituye una cuestión de identidad, ya que la comida debe ser «carne con algo»[6]. Es la principal fuente de proteínas y una característica del patrón alimentario de la población. Si bien son una excelente fuente de proteínas, hierro y otros nutrientes, también son ricas en grasas saturadas y colesterol, en especial las carnes rojas. Por otra parte, los pescados aportan ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), en especial de la familia ω-3.

La carne contiene entre un 20-35 % de proteínas. Según el corte o sitio anatómico, la edad y el peso del animal, las grasas muestran un rango amplio desde menos del 4 % hasta un 30-40 %. Otro aspecto importante es que en las carnes magras, el 50 % de sus ácidos grasos son monoinsaturados (MUFA), mientras que los ácidos grasos saturados pueden variar entre 40-50 %[7].

Las aves de corral contienen menor proporción de ácidos grasos saturados (30-35 %) y alta proporción de PUFA (15-30 % en comparación con el 4-10 %, respectivamente). También hay diferencias entre las carnes de animales domesticados y los silvestres. La carne de los animales que durante su crianza se alimentan con dieta natural, sin medicaciones ni suplemento alguno, contiene menos grasa y una proporción más alta de PUFA, algunos de los cuales podrían ser potencialmente beneficiosos, como el ácido linoleico conjugado, y menor proporción de ácidos grasos saturados que sus pares criados en fincas o granjas industriales[8].

El tejido muscular contiene hierro, mioglobina y citocromos que dan el color rojo a las carnes. También son fuente de vitaminas B, en especial B_6 o piridoxina, B_{12}, de vitamina D, entre otras, posibilitando una rápida absorción de hierro, cinc y selenio. La deficiencia de hierro es la más difundida en el mundo, y es causa de anemia, en especial en los niños y mujeres premenopáusicas. El hierro *hem* se encuentra sólo en alimentos de origen animal como las carnes y sus productos, y en especial en los elaborados con sangre, como las morcillas/prietas y en los pescados. En cambio, el hierro no *hem* está presente en alimentos de origen vegetal como las lentejas, porotos/judías, garbanzos y habas, entre otros. La absorción del hierro en el organismo depende de su biodisponibilidad, siendo el hierro de origen animal el que mejor se absorbe. Para que el hierro de origen vegetal sea utilizado por el cuerpo requiere del consumo simultáneo de alimentos ricos en vitamina C o bien de carne. El hierro cumple funciones muy importantes a nivel metabólico; así, forma la molécula de hemoglobina, está involucrado en el metabolismo celular y es un componente de numerosas enzimas. También puede catalizar la generación de radicales libres, que si no están bien equilibrados (homeostasis) pueden contribuir al daño oxidativo de componentes celulares como el ADN, proteínas y membranas lipídicas. El hierro *hem*, por otro lado, es la fuente más importante para la formación endógena de nitrosaminas, y podría por ello aumentar el riesgo de algunos tumores como el cáncer gástrico y de colon[9].

El pescado tiene similares niveles de proteínas que otras carnes, pero su contenido en grasas es menor, variando del 0,5 % del bacalao o el abadejo, hasta el 20 % de pescados grasos como el salmón del Atlántico o las anguilas; a su vez, tienen menor proporción de ácidos grasos saturados que otras carnes (20-25 %). Los pescados grasos, también denominados azules, tienen más del 5 % de grasa, y entre ellos destacan: atún, anchoas, anguila, arenque, bagre, boquerón, bonito, caballa, jurel, palometa, pejerrey, salmón y sardina. Contienen PUFA de cadena larga y alta insaturación de la familia ω-3. Sólo las algas marinas y el fitoplancton producen estos PUFA y

los peces se alimentan de ellos. Estos PUFA son esenciales y cumplen importantes funciones en el cerebro y la retina, y reducen la inflamación, los coágulos y la producción de colesterol. También podrían desempeñar una función protectora en el proceso carcinógeno[10]. Los pescados magros, también llamados blancos, contienen menos del 5 % de grasa y los más conocidos son: merluza, mero, lenguado, lubina, pescadilla, róbalo y trucha arco iris.

Importancia de los métodos de preparación y conservación de alimentos de origen animal

Existen sólidas y reconocidas evidencias de que estos métodos, técnicas o prácticas aplicadas a las carnes y sus productos derivados promueven el cáncer de colon y recto[1], y probablemente otros tumores, como el cáncer gástrico, en especial aquéllas sometidas a ahumado (salchichas), curado (jamones) o conservadas en sal (el charqui/cecina, que es carne conservada en sal) y por la adición de conservantes (como los nitritos) o por la cocción a altas temperaturas y en contacto con el fuego (véase el capítulo 7). Es importante conocer a qué tipo de preparación o conservación se someten las carnes, en especial cuando se interpretan los estudios epidemiológicos. En efecto, con frecuencia no se describen con claridad los métodos o técnicas utilizados y se describe con el ambiguo término de «procesada».

Entre las carnes denominadas como procesadas, se encuentran: jamón, tocino, panceta, pastrón/pastrami, salame/salami, salamines, salchichas, chorizos, morcillas/prietas, que contienen nitritos, nitratos u otros conservantes agregados. Los niveles de *nitratos* tienen variaciones en agua de consumo, plantas y vegetales según las especies, condiciones del suelo de cultivo y cantidad de fertilizantes utilizados. En los países de altos ingresos los vegetales aportan entre el 70-97 % de los nitratos de la dieta. Un ejemplo de ello son las papas/patatas, que en el organismo se convierten en nitritos entre el 5-20 % de éstas.

Los *nitritos* se usan para conservar los productos cárnicos, ya que previenen la contaminación bacteriana y les otorgan el color y sabor característicos, como por ejemplo la sal nitro en la elaboración de salames o bondiolas (embutido de la parte del cuello del cerdo), entre otros productos. Los nitritos pueden formar compuestos N-nitrosos como las nitrosaminas y nitrosamidas, ya sea durante el proceso de elaboración o bien en el mismo organismo, a nivel del estómago. Muchos compuestos N-nitrosos son reconocidos como carcinógenos en animales de experimentación, y como probables para el ser humano[1]. Algunos productos como embutidos, tocino o bacon, picadillo de carne, viandada/carne enlatada/*cornedbeef*, paté, presentan abundantes cantidades de nitrosaminas de actividad carcinógena como la *N*-nitrosodimetilamina. En la mayor parte de los casos, la presencia de ácido ascórbico o de tocoferol, que son antioxidantes, inhibe parcialmente la formación endógena de nitrosaminas.

Por otra parte, la *cocción a altas temperaturas* por calor seco como a las brasas o planchas de hierro de las carnes vacuna o de res, cerdo/puerco, aves de corral y pescados induce la formación de aminas heterocíclicas que podrían aumentar el riesgo de cáncer de colon y recto y, posiblemente, de otros tumores. Estos compuestos se generan a partir de los aminoácidos y de la creatinina presentes en las carnes cuando éstas se someten a altas temperaturas, como las necesarias para la formación de costra tostada en la superficie. Se han identificado 17 tipos de aminas heterocíclicas, siendo la temperatura de cocción el factor más importante para la formación de estas sustancias químicas, en especial en las carnes fritas, a la parrilla y al horno. La 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol *[4,5-b]* piridina (PhIP) es la más abundante amina heterocíclica formada durante la cocción de la carne y es un factor de riesgo potencial para cáncer de próstata y otros tipos de cáncer. Las carnes sometidas a cocción al horno, si bien debido a que la temperatura es menor y por ende se forman menos cantidades de estas aminas, en general, se consume con el jugo residual de cocción, con

lo cual la ingesta de estos compuestos químicos podría aumentar[11]. En cambio, si la carne es cocida previamente y en forma parcial en horno de microondas y luego sometida a los métodos antes mencionados, los niveles de estos químicos dañinos resultan menores.

Los *hidrocarburos aromáticos policíclicos* constituyen un grupo de unas 100 sustancias químicas diferentes que se forman por la cocción a altas temperaturas y derivan de la pirólisis. Tienen actividad carcinógena, como el benzopireno o el benzoantraceno, que se forman mediante la combustión y contacto de las grasas de la carne con el carbón utilizado para asar alimentos ricos en grasa, como las carnes a la parrilla, o ricos en carbohidratos (como los cereales), o como las papas, que resultan contaminadas en grados variables, puesto que estos compuestos se volatilizan y se incorporan al alimento (**Tabla 3-1**).

Entre las condiciones que contribuyen a la formación de aminas heterocíclicas merecen citarse las temperaturas superiores a 150 °C, más de 2 minutos de exposición al calor y el tipo de alimento, como embutidos, carne roja, pollo o pescado.

Es necesario recordar que estas aminas son mutágenos potentes *per se*, y que administradas a animales de experimentación provocan diversas variedades de tumores.

Leche y productos lácteos

En este grupo de alimentos se incluyen: leche, quesos, yogur, crema, manteca (mantequilla) y *ghee* (mantequilla clarificada), frecuente en las culturas asiáticas. La leche es producida por animales rumiantes, y las más consumidas en Latinoamérica y Europa son la bovina y la caprina. Este grupo de alimentos tiene una alta proporción de calorías provenientes de la grasa y proteínas, también aporta varias vitaminas y minerales, en especial calcio. La composición presenta variaciones según las especies, la raza y el tipo de alimentación de los animales. La leche de oveja tiene un alto contenido de proteínas y grasas, mientras que la leche entera de vaca contiene 3,4 g de proteínas y hasta 3,6 g de lípidos/%. Casi dos tercios de los ácidos grasos de la leche de vaca son saturados, mientras que los PUFA representan menos del 4 % de las grasas de la leche y es la fuente más importante de ácido linoleico conjugado. Además, proporciona todos los aminoácidos esenciales en proporciones adecuadas para el ser humano. En cuanto a los hidratos de carbono, la leche contiene un disacárido, la lactosa, en una proporción del 5 %, mientras que sus productos como el queso o el yogur presentan cantidades variables de lactosa. Así, los quesos duros y curados pueden tener sólo trazas, mientras que los tiernos y frescos, que tienen menos grasas saturadas y sal, contienen un 2-3 % y el yogur un 4 % de lactosa respectivamente. Esto se debe a que se produce una fermentación bacteriana durante la producción de estos alimentos.

La leche, los quesos y el yogur son excelentes fuentes de calcio, riboflavina y vitamina B_{12}. La leche entera y sus productos, además, son fuentes de retinol y otras vitaminas liposolubles como la D (**Tabla 3-1**). En muchos países con alto consumo de lácteos este grupo constituye la principal fuente de calcio de la dieta. Si bien el calcio también está presente en varios alimentos de origen vegetal, como verduras verdes, nueces y legumbres, su biodisponibilidad es baja. El calcio es el mineral más abundante en el cuerpo y el principal mineral, junto con el fósforo, constituyente de los huesos. Es fundamental para el metabolismo óseo, la actividad nerviosa y muscular y el control de la diferenciación y proliferación celular. El metabolismo óseo está controlado por varios factores que incluyen la vitamina D y componentes hormonales relacionados formados por el hígado, el intestino y los riñones necesarios para la absorción del calcio de la dieta y su regulación en el cuerpo. Por otro lado, el calcio y la vitamina D tienen gran importancia en la carcinogénesis, como ya se verá más adelante, en relación, al menos, con los tumores de colon y recto y de próstata.

Tabla 3-1. Principales grupos alimentarios de origen animal y contenido en compuestos y nutrientes

Grupos de alimentos	Compuestos y nutrientes más importantes
Carnes	Grasas o lípidos totales: varían dependiendo del tipo de corte, desde el 10 g % hasta el 30-40 g % en carnes ricas en grasa como ciertos cortes de vacuno.
Carnes rojas	Ácidos grasos monoinsaturados en carnes magras: alrededor del 50 % del total de ácidos grasos. Los ácidos grasos saturados representan el 40-50 %. Contienen colesterol, en especial en la grasa visible. Excelente fuente de hierro *hem*, vitaminas complejo B, en especial aportan vitaminas B_6 y B_{12}, y también son buenas fuentes de vitamina D, retinol, cinc y selenio.
Carnes de aves	Grasas totales: desde el 0,5 g % en aves magras de caza hasta el 15 g %. Las aves tienen 30-35 % de ácidos grasos saturados y alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados (15-30 %). El colesterol que aportan se encuentra principalmente en la grasa visible y la piel. Son fuente de vitaminas complejo B, en especial aportan vitaminas B_6 y B_{12}. También son buenas fuentes de vitamina D, retinol y selenio.
Pescados	El contenido en grasas es del 0,5 g % en pescados magros. Los pescados grasos pueden tener hasta un 20 g % de lípidos y más aún sus aceites; son las mejores fuentes de ácidos grasos ω-3. El aceite de pescado además es fuente de retinol y vitamina D. Los pescados aportan también vitamina del complejo B, hierro y calcio si se consumen enteros como los peces pequeños.
	Todos los alimentos de este grupo pueden tener entre 20-35 % de proteínas y son excelentes fuentes de aminoácidos esenciales. También tienen nitratos y nitritos, en especial cuando están procesados. Pueden contener altos niveles de aminas heterocíclicas y otros hidrocarburos aromáticos cuando se cuecen a altas temperaturas y se consumen con costra tostada.
Huevos	Aportan las proteínas de mejor calidad. Tienen un 12 g % de proteínas (el 8 g % en la clara y el resto en la yema) y un 11 g % de grasa (toda en la yema). Un huevo tiene aproximadamente 2 g de ácidos grasos monoinsaturados, 0,5 g de ácidos grasos poliinsaturados y 1,5 g de ácidos grasos saturados. Es rico en colesterol (alrededor de 200 mg por unidad) y se encuentra en la yema. Los huevos aportan retinol en cantidades variables según la alimentación de las respectivas aves. También contienen una buena cantidad de calcio, hierro, vitaminas A y D, tiamina, riboflavina, vitamina B_{12} y folatos.
Lácteos	Excelente fuente de caseína y lactoalbúmina, proteínas de alto valor biológico (3,3 g % en total). Lactosa alrededor del 5 g % y grasas 3,3 g % en la leche de vaca entera. Dos tercios de sus ácidos grasos son saturados. Es una muy buena fuente de calcio (120 mg %), vitaminas D y A y riboflavina.
Leche	
Quesos y yogur	Excelente fuente de calcio de fácil absorción, riboflavina, vitaminas D y B_{12}. Los productos enteros en grasa también son ricos en retinol y otras vitaminas liposolubles. El contenido de grasas de los quesos depende de la variedad, desde 0,5 g % a 8 g % en las ricotas, *mozzarella* 16 g %, hasta 31-33 g % en los tipo *cheddar* o roquefort. Estos productos son fuentes de proteínas de muy buena calidad (quesos alrededor de 20 g %).

Alimentos de origen vegetal

Este grupo incluye los cereales (maíz, trigo, arroz, quínoa/quinua, avena, cebada, centeno, mijo, chía y sus subproductos), legumbres (porotos/frijoles, lentejas, garbanzos, habas, soya/soja), hortalizas y verduras, frutas, frutos secos como nueces, almendras, maní/cacahuetes, castañas y las semillas como de girasol/maravilla, de zapallo/calabaza y sésamo. También se consideran en este grupo las hierbas aromáticas, las especias (por ejemplo pimientas, nuez moscada, azafrán, cúrcuma) y condimentos como *ketchup*, vinagres, salsa de soya/soja y mostaza, entre otros. Las hortalizas y frutas generalmente son de baja densidad energética y cuando se consumen en forma variada constituyen fuentes importantes de vitaminas, minerales, fibra y compuestos bioactivos (fitoquímicos) (**Tabla 3-2**).

La gran mayoría pueden consumirse crudos o bien sometidos a cocción. No obstante, a nivel global y también en Latinoamérica, la ingesta habitual de la población es menor de la recomendada por la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (OMS/FAO), que es de 400 g/día, excluyendo papas y otros tubérculos feculentos. Uno de los factores que influyen es el alto costo que suelen tener con relación al valor de saciedad que producen, como también aspectos culturales y costumbres alimentarias, en especial en regiones con alta disponibilidad y consumo de carnes como en Sudamérica. En efecto, Cos-

Tabla 3-2. Principales grupos alimentarios de origen vegetal y contenido en compuestos y nutrientes

Grupos de alimentos	Compuestos y nutrientes más importantes
Cereales y derivados	Importante fuente de carbohidratos complejos, 8-12 g % de proteínas. Aportan vitamina B como tiamina, riboflavina y niacina, en especial si el grano está entero. También los cereales integrales y sus productos son muy buena fuente de fibras y contienen algunos antioxidantes.
Legumbres y frutos secos	Contienen alrededor de 20-22 g % o más de proteínas. Son fuente también de almidón y fibras. El maní/cacahuete y la soya/soja además tienen lípidos. La soya es rica en isoflavonas y fitosteroles. Los frutos secos también tienen lípidos, principalmente monoinsaturados y poliinsaturados, y cantidades relativamente altas de proteínas. Son ricos en fibra, vitaminas y minerales, particularmente B, E y folatos. Si el almacenamiento de estos alimentos es inadecuado en condiciones húmedas pueden desarrollar un hongo que produce la aflatoxina.
Hortalizas	Excelentes fuentes de fitoquímicos. Casi todas son ricas en caroteno y vitamina C y contienen elevadas cantidades de calcio, hierro y otros minerales. Excelente fuente de fibras y carotenoides (beta-carotenos, licopenos), folatos, vitamina B6, algunos (como la cebolla, el brócoli y las verduras verdes) aportan también flavonoides (quercetina). También pueden contener compuestos irritantes como la capsaicina de los pimientos y ajíes picantes (chili).
Frutas	Se destacan por su aporte en vitamina C, en especial las cítricas y frutas del bosque y son fuente de fibra. Algunas, además, contienen cantidades útiles de caroteno. Sus hidratos de carbono están en forma de diversos azúcares. Los mangos, bananas/plátanos, papayas, grosellas blancas y en especial guayabas, contienen beta-caroteno y vitamina C. Algunas, como melones, guayaba y pomelos, son fuente de licopenos. Las naranjas y la papaya también aportan folatos y las bananas niacina. Una buena fuente de quercetina son las manzanas, las uvas negras, los cítricos, cherris/cerezas y frutas del bosque. Las paltas/aguacates y las aceitunas contienen lípidos.

ta Rica, por ejemplo, es uno de los países que mayor disponibilidad presenta, con 116 kg/persona/año de hortalizas y 156 kg/persona/año de frutas; por su parte, México y Honduras superan los 100 kg/persona/año, mientras que Argentina sólo registra 65 kg/persona/año de hortalizas y 70 kg de frutas al año per cápita, de los cuales 33 kg corresponden a las frutas cítricas y 37 kg a las no cítricas.

Las legumbres como porotos/judías, soya/soja, lentejas, garbanzos y habas, contienen buena cantidad de proteínas. Tradicionalmente, en muchas regiones del mundo, y en especial en muchos países latinoamericanos, se combinan los cereales con legumbres y pequeñas cantidades de algún alimento de origen animal como carne, queso o huevo, asegurando de esta manera suficiente calidad y cantidad de proteínas al complementarse los aminoácidos esenciales faltantes en las legumbres.

Los frutos secos, como nueces y almendras, por ejemplo, y algunas semillas son fuentes de numerosos micronutrientes y PUFA esenciales, como sucede en la llamada dieta mediterránea[12]. Por otra parte, muchos alimentos de origen vegetal, incluyendo hierbas y especias, tienen propiedades farmacológicas además de culinarias; por ejemplo, la amplia familia de los flavonoides[13]. También el curry, cuyo ingrediente principal es la cúrcuma que le da el color, podría ser, según la investigación experimental, un compuesto anticancerígeno, en especial para el esófago, el páncreas, el colon y la próstata, así como un potente antiinflamatorio[14]. También se han publicado resultados acerca del papel del chile/pimiento picante, jalapeño, ají picante o chile habanero, que contienen capsaicina. Sin embargo, las evidencias son controvertidas, ya que mientras algunos muestran que su consumo aumentaría el riesgo de cáncer gástrico, otros investigadores postulan que podría disminuir el riesgo de cáncer de colon, entre otros.

La composición de los vegetales y frutas depende de la especie y el subtipo, pero también del país o zona. En efecto, el medio ambiente, las características de su cultivo, producción, almacenamiento y conservación, la exposición al sol y la luz, la calidad del suelo, las prácticas agrícolas, la oportunidad de la cosecha, el nivel de maduración, el lapso de tiempo entre la cosecha y el consumo, así como la conservación y los métodos de preparación condicionan frecuentemente la posibilidad de su cultivo, estacionalidad y características del producto cosechado para consumir.

Los alimentos de origen vegetal aportan micronutrientes y compuestos bioactivos que podrían reducir el riesgo de cáncer.

Los vegetales aportan micronutrientes y compuestos bioactivos que podrían disminuir el riesgo de cáncer, como carotenoides (beta-caroteno, alfa-caroteno, luteína y licopeno), folatos, vitamina D, potentes antioxidantes como la vitamina C y E, quercetina, que es un flavonoide, piridoxina y selenio[13]. Sin embargo, no se puede afirmar que la disminución en el riesgo de cáncer sea atribuible sólo a alguno de estos compuestos en particular, ya que cada alimento contiene una mezcla compleja de diferentes componentes, lo cual podría, a su vez, contribuir a dicho efecto beneficioso. Los fitoquímicos de vegetales y frutas aportan color, sabor y protección a las plantas, pero no son esenciales para la alimentación humana. Incluyen salicilatos, flavonoides, terpenos, isoflavonas, polifenoles y fitoestrógenos, entre otros. Estos compuestos pueden ser potencialmente beneficiosos para la salud cuando su ingesta forma parte de la alimentación. Sin embargo, su biodisponibilidad es variable y sus efectos beneficiosos son todavía inciertos.

Las principales fuentes de polifenoles y otros flavonoides, en orden decreciente, son: maqui *(Aristotelia chilensis)*, zarzamora, aceituna, guinda, ají/pimento rojo, mora negra, frambuesa, uva negra, ciruela con piel, cilantro, remolacha/betarraga, chirimoya, plátano/banana[15], también se mencionan otras frutas tropicales como guayaba/guava *(Psidium guajava)*,

guanábana *(Anonna muricata)*, graviola y chirimoya[16]. Es importante destacar que los polifenoles se encuentran en mayor proporción en la piel o cáscara de los alimentos, son sensibles a la temperatura y se solubilizan en agua de cocción. En la dieta europea, las principales fuentes de flavonoides son el té, los cítricos, el vino tinto, las verduras de hoja, la cebolla, la manzana y la pera[17].

Los cereales y sus derivados son la principal fuente de almidón de la dieta, alrededor del 70 %. Además, si se consumen sin refinar aportan fibra, con demostrada acción protectora sobre el cáncer de colon y recto. Asimismo, contienen una variable cantidad de proteínas, vitaminas B y E, hierro y fitoquímicos. El germen de los granos y semillas es rico en PUFA, proteínas y fibra. Algunos, como el trigo, la avena, la cebada y el centeno, aportan gluten. Otros alimentos de origen vegetal que también proveen entre el 15-30 % de los hidratos de carbono son los tubérculos y raíces. La más difundida es la papa/patata, de la cual hay una gran riqueza de variedades en los países andinos. También cabe mencionar la batata, el ñame, el camote/boniato y la mandioca/yuca. Entre las frutas usadas como vegetales destacan la banana o plátano, con variedades que en centroamérica y otros países se consumen cocidas o fritas.

Importancia de los métodos de preparación y conservación

Muchas verduras y frutas se consumen crudos en gran variedad de ensaladas. La mayoría de las formas de cocción disminuyen el valor nutricional de estos alimentos, dependiendo del tipo de nutriente. Sin embargo, la cocción aumenta su biodisponibilidad. Por ejemplo, los carotenoides se absorben sólo entre el 5-50 % en el intestino delgado, en cambio si la batata, la zanahoria o zapallo/calabaza se preparan como puré con aceite, su utilización en el organismo se incrementa. Algo similar sucede con el licopeno de los tomates, que ha demostrado tener propiedades anticancerígenas en diversos modelos experimentales.

Los cereales y legumbres pueden contener aflatoxinas si las condiciones de almacenamiento y conservación no son las adecuadas. Las aflatoxinas son un tipo de micotoxinas producidas por el *Aspergillus flavus* y *A. parasiticus*, que la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha clasificado como carcinógenas (grupo 1) para el hígado (véase el capítulo 7). Durante la cocción o procesamiento a altas temperaturas de los alimentos ricos en almidón, como los cereales y papas/patatas, se puede formar acrilamida. Se trata de un compuesto orgánico del grupo de las amidas que se forma principalmente en los alimentos por la reacción de la asparagina (un aminoácido) con azúcares reductores (particularmente glucosa y fructosa) como parte de la reacción de Maillard. La formación de acrilamida se produce en condiciones de altas temperaturas (generalmente superiores a 120 °C) y escasa humedad, como es el caso que estos alimentos sean sometidos a fritura, horneado, caramelización o tueste, ya sea a nivel doméstico o industrial[18]. La IARC ha clasificado la acrilamida como probable carcinógeno para los humanos (grupo 2A) sobre la base de los estudios realizados con animales. El último informe sobre la acrilamida del Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios ha informado de que los principales alimentos que más contribuyen a la exposición y consecuente riesgo a la reacción de Maillard en la mayoría de los países son las patatas fritas (10-60 %), las patatas chips (10-22 %), las pastas y las galletas dulces (10-15 %) y pan y tostadas (13-34 %). Ante esta situación, la recomendación es evitar el exceso de caramelización en este tipo de alimentos cocinando el tiempo justo en caso de que sean fritos u horneados, y preferir una cocción en medio húmedo, como hervido o al vapor.

Grasas y aceites

Este grupo de alimentos aporta la mayor cantidad de energía a la dieta. En su mayoría, son una mezcla compleja de triglicéridos. Las grasas son de origen animal, como la que proveen

las carnes, tanto periférica como intersticial, grasa vacuna y de cerdo, que derretida se utiliza para frituras y algunos productos típicos de panadería, panceta, tocino, leche, crema, *ghee*, mantequilla o manteca, quesos y otros lácteos. Las grasas son ricas en ácidos grasos saturados y colesterol y son sólidas o semisólidas a temperatura ambiente. El contenido y el tipo de ácidos grasos de los productos de origen animal varían y dependen del tipo de alimentación de dichos animales. Las aves y los animales alimentados de forma natural contienen menos ácidos grasos saturados que los alimentados en cautiverio.

Los aceites son el producto de industrialización de las semillas oleaginosas, entre las de mayor consumo se cuentan los aceites de cocina como de girasol o maravilla, oliva, maíz, maní/cacahuete, soya/soja, uva, cártamo/azafrán silvestre, colza/canola, palma y coco. Es habitual en América del sur el uso de aceites mezcla, por lo general, de dos variedades, por ejemplo soya 80 % y girasol 20 %, o girasol y oliva, en especial en Argentina y Chile. Los aceites de mayor consumo en Uruguay son girasol y soya; en Costa Rica soya, girasol y maíz; en Puerto Rico soya, maíz y canola; en Venezuela son el aceite de maíz, girasol, soya y canola, en tanto en Colombia el aceite de palma es el preferido[19]. Respecto al aceite de oliva, la Unión Europea concentra casi el 76 % de toda la producción encabezada por España, seguida de Italia y Grecia. En Latinoamérica, el mayor productor es Argentina. Con relación a su consumo, lo encabezan Grecia, España e Italia. España registra un consumo de casi 13 litros per cápita al año de todos los tipos de aceite de oliva, pero solamente 3,4 litros corresponden al de oliva virgen; luego le sigue en consumo el aceite de girasol, con 7 litros/per cápita[20].

Los aceites de origen vegetal y de fuentes marinas son líquidos generalmente debido al gran número de insaturaciones y de sus largas cadenas. A su vez, los aceites de coco y de palma, que contienen cantidades relativamente altas de ácidos grasos saturados y MUFA, suelen ser semisólidos, dependiendo de la temperatura ambiente. El aceite de oliva es uno de los productos fundamentales de la agricultura y de la dieta mediterránea. Es el único aceite que se obtiene de un fruto mediante prensado en frío, conservando, por ende, todas las propiedades del fruto (aceituna/oliva). Existen diferentes tipos: extra virgen, que es el de mejor calidad y que se obtiene por la simple molienda en frío de la oliva; también está el aceite virgen de oliva, que se obtiene de igual manera, pero tiene el doble de acidez que el anterior; luego está el aceite de oliva, que se compone de una mezcla de aceite de oliva refinado de segunda extracción y de vírgenes. El aceite de oliva contiene entre 70-86 % de ácido oleico (MUFA), el 10-12 % de ácido palmítico (saturado), el ácido linoleico aproximadamente el 13 % y el alfa-linolénico según la variedad de aceite. También contiene compuestos antioxidantes como tocoferol α (vitamina E), compuestos fenólicos y coenzima Q. Estos componentes (principalmente el escualeno) pueden prevenir la formación de radicales libres, protegiendo así a las células del daño oxidativo[21], mientras que los polifenoles, como el tirosol y el hidroxitirosol, podrían inhibir la proliferación celular.

Es importante destacar que la actividad protectora del aceite de oliva extra virgen se debe también a otros potentes antioxidantes como las vitaminas E y A, fitoesteroles, tocoferol, polifenoles (con una concentración más alta en el tipo virgen) y compuestos aromáticos. También es importante su contenido en taninos, lignanos, cumarínicos, estilbenos y otros flavonoides. Por término medio, el aceite de oliva extra virgen llega a tener compuestos fenólicos entre 40-900 mg/kg de aceite, mientras que el refinado sólo alcanza alrededor de 0,47 mg/kg y no se encuentran en los aceites de semillas. Como ya se ha apuntado, los flavonoides no sólo ayudan a la prevención de enfermedades cardiovasculares, sino también podrían reducir el riesgo de diversos tipos de tumores. Además, otros estudios han demostrado que el aceite de oliva extra virgen contiene un potente antiinflamatorio no esteroideo llamado oleocantal, que inhibe las enzimas (ciclooxigenasa) involucradas en la síntesis de las prostaglandinas[22].

En las últimas décadas se ha puesto el acento en la calidad nutricional de los alimentos de este grupo. Así, se valoran en función de su contenido en ácidos grasos: los relativamente saturados, artificialmente hidrogenados (como algunas margarinas) o como los que contienen las carnes y productos lácteos o los productos de pastelería o panadería y, por otra parte, los relativamente monoinsaturados, como el aceite de oliva. El otro grupo son los PUFA, con diverso grado de insaturación, como los de muchas semillas oleaginosas, nueces y pescados, entre otros alimentos. Los ácidos grasos alimentarios esenciales para la vida son el ácido linoleico (ω-6), designado como 18:2(ω-6) y el ω-3 α-linolénico, designado como 18:3(ω-3). Los PUFA de cadenas más largas y con mayor insaturación, entre ellos el ácido araquidónico o 20:4(ω-6), el ácido eicosapentaenoico o 20:5(ω-3) y el ácido docosahexaenoico o 22:6(ω-3), son sintetizados a partir del ácido linoleico y del ácido linolénico por desaturación y elongación alternantes en condiciones normales, metabolismo que está perturbado en las células cancerosas[10-23].

El ácido linoleico es abundante en los aceites de cártamo, girasol/maravilla, soya y maíz. El ácido alfa linolénico se encuentra en mayor proporción en los aceites de linaza, colza y soya. Los PUFA ω-3 de larga cadena como los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico se encuentran en cantidades mayores en el pescado azul rico en grasa, como la caballa, el salmón, el atún y el arenque. Otros pescados como anchoas, boquerones o sardinas los contienen en menores cantidades. El exceso de aceites ricos en ácido oleico 18:1(ω-9) compite con el aprovechamiento metabólico de los PUFA esenciales y puede ocasionar deficiencia de ellos[24].

Durante el siglo XX, la industria desarrolló el proceso de *hidrogenación* para la fabricación de las margarinas, que más tarde se comenzó a usar también para otros productos. Este proceso convierte los ácidos grasos insaturados (MUFA y PUFA) en saturados al perder sus dobles ligaduras, lo que tiene la ventaja de protegerlo de la rancidez y tornarlos más sólidos. Sin embargo, la hidrogenación parcial produce algunos ácidos grasos denominados *trans*, que en el organismo se suelen comportar como saturados. Los bizcochos, galletas y otros productos de panadería de gran consumo popular pueden contener más del 25% de este tipo de grasas *trans*. El consumo de ácidos grasos *trans* ha sido cuestionado por los comités de expertos en nutrición, ya que estos isómeros son dañinos para la salud por sus efectos sobre los lípidos sanguíneos, por su acción inhibitoria sobre la actividad de las enzimas hepáticas, y por la modificación que producen en la fluidez de las membranas celulares, que se traducen, entre otros efectos, en un mayor potencial aterogénico.

Sin embargo, no deben confundirse con algunos ácidos grasos *trans* que son naturales en ciertos alimentos, como los que se encuentran en la leche, la manteca y las carnes de rumiantes criados con pastos naturales. Es el caso del ácido linoleico conjugado con isomería *trans*, que es producido por la flora intestinal sólo en los animales rumiantes, siempre a partir del ácido linoleico, y son una familia de más de 50 isómeros. Su producción se ve naturalmente aumentada cuando el animal es alimentado mediante el pastoreo *ad libitum* y no cuando ingiere cereales. Según el isómero del que se trate, puede tener efecto anticancerígeno y antiaterogénico. Los efectos anticarcinógenos del ácido linoleico conjugado son quizás los mejor documentados y están respaldados por algunos estudios realizados en humanos. Dentro de los diferentes tipos de cáncer, el mamario parece ser el más significativo. El ácido linoleico conjugado podría ser más eficiente en su efecto de prevención de este tipo de cáncer que el ácido oleico, linoleico y que los ácidos grasos ω-3 eicosapentaenoico y docosahexaenoico. Estudios realizados en mujeres finlandesas posmenopáusicas han mostrado una asociación negativa entre el consumo de ácido linoleico conjugado, proveniente de la leche y el queso de consumo habitual en esta población, y el desarrollo de cáncer mamario[25]. Por tanto, es necesario revisar escrupulosamente e interpretar el etiquetado de los productos, ya que la legislación vigente no indica que se deba identificar el tipo de isómero o ácido graso *trans* que contienen los alimentos.

Sal y azúcares

La sal común es cloruro de sodio y se utiliza para proporcionar sabor y preservar los alimentos. Es necesaria en pequeñas cantidades, y en este sentido la OMS[1] recomienda a la población restringir el consumo de sal a menos de 5 g al día. Sin embargo, debe calcularse no sólo aquélla que se agrega como tal a los alimentos o comidas, sino también la que contienen los propios alimentos o productos alimentarios que se consumen. Por ejemplo, las carnes y subproductos conservados con sal como jamones, panceta, tocino, bondiola o fiambres en general, pueden contener entre 3 a 5 g %. Muchos alimentos o productos de uso habitual como el pan, los cereales para desayuno y los bizcochos tienen de 1 a 4 g % de sal. La sal es el mayor electrolito en los fluidos extracelulares del organismo, estando su contenido y concentración homeostáticamente controlados por el organismo con límites precisos. El exceso de sodio se excreta por la orina. El sodio regula la osmolaridad, el equilibrio ácido-básico y el potencial de membrana de las células. Un exceso de consumo de sal puede producir una inflamación crónica de la mucosa gástrica que favorece el desarrollo de lesiones precursoras del cáncer gástrico.

Entre los azúcares se incluye el azúcar propiamente dicho o sacarosa y también la maltosa, la glucosa, la lactosa y la fructosa de alimentos y bebidas dulces, incluyendo el jarabe de maíz de alta fructosa y los azúcares refinados que se utilizan en productos de panadería. El *azúcar intrínseco* sería el que contienen naturalmente los alimentos como las frutas. La *fructosa* (azúcar de las frutas) está en forma natural en todas las frutas, y también se denomina levulosa o azúcar de las frutas. A diferencia de la glucosa, que se absorbe instantáneamente produciendo un aumento y disminución rápida de energía, la fructosa es metabolizada y almacenada en parte por el hígado en forma de glucógeno como reserva para situaciones de esfuerzo. Sin embargo, puesto que la fructosa acaba transformándose en glucosa produciendo una elevación glucémica en sangre, debe ser consumida con cuidado por las personas con sobrepeso y diabetes. La cantidad de azúcar de las frutas varía según la especie y época de recolección, oscilando entre 5 g % como el melón, la sandía o las fresas (frutillas) hasta un 20 % del plátano o la banana. La miel producida por las abejas es una combinación de fructosa, glucosa y agua.

Los azúcares son hidratos de carbono simples que aportan 3,75 kcal por gramo. La cantidad de azúcares de los alimentos manufacturados y bebidas dulces es variada. Las bebidas dulces con gas o colas tienen al menos un 10 % de azúcar, que a su vez es su único aporte nutricional. Ese alto aporte calórico las hace responsables de una parte de la epidemia de obesidad que padecen nuestras poblaciones. Las mermeladas contienen al menos un 60 % de azúcar. Muchos productos alimentarios, como los cereales para desayuno, las tortas y galletas dulces, los postres listos para consumir, los yogures saborizados y los chocolates, entre otros, pueden contener considerables cantidades de azúcares.

El organismo metaboliza el azúcar en diferentes tiempos; por ejemplo, la fructosa se metaboliza más lentamente que la glucosa o la sacarosa. La OMS recomienda a la población un consumo diario inferior al 10 % de las calorías totales de la dieta. El exceso de azúcares no empleados para la producción de energía será metabolizado a ácidos grasos y finalmente a triglicéridos, lo cual provoca el aumento del tejido adiposo de reserva.

Dada la dificultad de valorar con exactitud la ingesta habitual diaria de sal y azúcares, es necesario analizar en detalle la metodología utilizada para recabar los datos e interpretar con cuidado los estudios que establecen relaciones entre el consumo de los alimentos de este grupo y diferentes enfermedades, entre ellas, el cáncer.

Bebidas

En este grupo se incluyen el agua, los zumos de frutas, las bebidas saborizadas con y sin gas

y las infusiones. También se tratarán las bebidas alcohólicas. El agua es vital para la vida, tanto es así que el 70 % del cuerpo de un adulto es agua. Aproximadamente el 80 % del agua que se ingiere proviene de las bebidas y el 20 % restante de la contenida en los alimentos. En muchas regiones de Latinoamérica, el agua de beber está tratada para que sea potable y segura. Sin embargo, es muy frecuente que poblaciones enteras de ciertas regiones no dispongan de agua segura, ya sea por estar contaminada con arsénico o bien con bacterias o huevos de parásitos. El agua de pozos también puede contener herbicidas, pesticidas y fertilizantes que liberan nitratos o desinfectantes tóxicos. Los residuos de arsénico pueden provenir de las prácticas de agricultura, de la minería y de las industrias, pero también en América del sur hay importantes concentraciones de arsénico en algunas zonas por causas naturales[26], como en la provincia de Córdoba (Argentina) y algunas regiones de Chile y México. El arsénico ha sido clasificado como cancerígeno humano por la IARC y puede producir cáncer de pulmón.

Los zumos de frutas pueden ser naturales o industrializados, y contienen cantidades variables de frutas. Sin embargo, en muchos países latinoamericanos se venden zumos de frutas frescas licuadas con agua o leche, azucarados o no, que se elaboran en el momento. Al no contener conservantes, deben garantizarse la higiene y la seguridad del agua, los utensilios y del lugar donde se elabora a los fines de evitar contaminaciones. Otros zumos industrializados se elaboran a partir de pulpa de las frutas, agua, azúcar o endulzantes, conservantes y otros aditivos. Obviamente, la cantidad de fibra que aportan estos últimos es mínima en comparación con la respectiva fruta natural. En este grupo también se incluyen las bebidas carbonatadas de diferentes sabores, que en algunos casos contienen zumo de fruta, y las colas que se elaboran con esencias, colorantes, azúcar o edulcorantes artificiales, agua, conservantes y otros aditivos. Dado el alto consumo actual de bebidas carbonatadas, es necesario cuidar su ingesta por la alta proporción de azúcares que aportan al organismo y su relación con la obesidad.

Las infusiones o bebidas calientes incluyen una gran variedad de té (negro, verde, blanco, de hierbas, frutas y otras hojas), café y mate. Todas ellas contienen cafeína, que es un estimulante, varios antioxidantes y compuestos fenólicos, algunos con probada acción antineoplásica en modelos experimentales. El hábito de tomar mate en bombilla con agua muy caliente en América del sur puede producir irritación crónica y aumentar el riesgo de cáncer de esófago. Los potenciales efectos sobre el cáncer de las bebidas no alcohólicas se describen el capítulo 11.

Las bebidas alcohólicas contienen cantidades variables de etanol producto de la fermentación. Entre ellas cabe citar: cerveza, vinos y bebidas espirituosas, licores y bebidas destiladas de alta concentración alcohólica. También se incluyen en este grupo las sidras que se elaboran industrialmente mediante fermentación de manzanas, el agua-miel y otras bebidas fermentadas elaboradas domésticamente y de gran importancia en las poblaciones originarias de Latinoamérica, como la chicha que se hace a partir del maíz.

Cada gramo de alcohol aporta 7 kcal y se metaboliza en el hígado. Cuando en diversos estudios se mencionan bebidas por día (*drink/day*), se calcula que corresponde a 12 g de etanol: dicha cantidad se encuentra en unos 270 mL de cerveza, 100 mL de vino o 30 mL de bebidas destiladas, como por ejemplo *whisky*. Hay diferentes variedades de cerveza, y su contenido en alcohol suele variar entre 3 % y 7 %, la mayor parte se elabora con cebada y lúpulo. Por lo general, poseen compuestos polifenólicos bioactivos que le dan color y muchos son antioxidantes. También contiene magnesio, potasio, riboflavina, folatos y otras vitaminas del grupo B. Pero en el proceso de fabricación de la cerveza y del *whisky*, como se hace a altas temperaturas, se forman nitrosaminas y compuestos nitrosados.

Los vinos se elaboran a partir de uvas y pueden contener entre 7-15 % de alcohol. La composición de los vinos depende de la variedad de uva utilizada, aunque también del clima, las regiones geográficas, las condiciones

de la cosecha así como de los métodos de elaboración. El vino tinto contiene gran cantidad de compuestos fenólicos y polifenoles, en especial resveratrol, que proviene del hollejo o piel de la uva y también le da color. Hay datos que indican el potencial antineoplásico en algunos modelos experimentales, pero no hay ninguna evidencia consistente que muestre que el consumo de vino puede ser beneficioso para el cáncer en el ser humano. El vino también contiene azúcares, principalmente fructosa y glucosa, ácidos volátiles como el acético, variados niveles de calcio, cobre, hierro, magnesio, potasio y vitaminas B_1, B_2, B_6 y C. Los licores y bebidas espirituosas, por lo general, se producen a partir de la destilación de granos de cereal y otras plantas. Su contenido de etanol varía entre 35-50 % o a veces más. Algunos ejemplos son el *whisky* y la ginebra, que son destilados de granos, el *brandy* y las grapas (aguardientes), destilados de uva, el ron, la cachaza, el vodka, el fernet y el tequila, entre otros. También hay licores elaborados con frutas. El exceso de alcohol ha sido asociado positivamente con diversos tipos de tumores malignos que se describen en los capítulos 9 y 10.

RESUMEN

- Algunos componentes de los alimentos, o que se producen durante su conservación y preparación, están asociados positivamente con el riesgo de desarrollar diferentes tumores malignos. Por ejemplo, las nitrosaminas, las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos policíclicos aromáticos, los cuales se forman por cocción de las carnes a altas temperaturas y se encuentran en mayor proporción en la costra tostada que se forma.
- La hemoglobina, presente en especial en las carnes, puede catalizar la generación de radicales libres, que si no están bien equilibrados (homeostasis) pueden colaborar en el daño oxidativo de componentes celulares como el ADN, las proteínas y las membranas lipídicas. El hierro *hem*, por otro lado, es la fuente más importante para la formación endógena de nitrosaminas, y podría por ello aumentar el riesgo de desarrollo de algunos tumores.
- También incrementaría el riesgo el alto consumo de carnes procesadas, ricas en nitritos, nitrosaminas, grasas saturadas y colesterol, como son los fiambres y los embutidos y carnes grasas, en especial de vacuno.
- Otros compuestos que han sido catalogados como probables cancerígenos son las acrilamidas producidas por cocción de papas/patatas y cereales a temperaturas superiores a 120 °C, como sucede en frituras, horneado o tueste de pan o galletas. También las aflatoxinas que pueden contaminar los cereales y legumbres durante su conservación.
- Otro factor importante es conocer el contenido de arsénico del agua de consumo, ya que en algunas regiones de Argentina, Chile y México el agua está contaminada naturalmente con arsénico.
- El consumo de otros alimentos podría disminuir el riesgo de cáncer, como la ingesta de ácidos grasos poliinsaturados ω-3 de fuentes marinas.
- Son claramente beneficiosas las frutas, verduras y hierbas aromáticas ricas en compuestos bioactivos como los polifenoles, curcumina, flavonoides, carotenoides, folatos, quercetina, selenio y vitaminas C, D, E y B_6.
- Otro compuesto con potencial efecto anticancerígeno y antiaterogénico es el ácido linoleico conjugado presente en la leche, los quesos y las carnes magras de animales rumiantes alimentados con pastos naturales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and Prevention of cancer: a Global Perspective. Washington DC: AIRC; 2007.
2. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay L, Eynard AR. Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. Eur J Cancer Prev. 2010; 19: 478-84.
3. Contreras Hernández J, Gracia Arnáiz M. Alimentación y cultura. Perspectivas antropológicas. Barcelona: Ariel; 2005.
4. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Prevención del cáncer: estrategias basadas en la evidencia. Ginebra, Suiza; 2006.
5. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. (OCDE/FAO) 2013. ODCE-FAO. Perspectivas agrícolas 2013-2022. Texcoco, México; 2013.
6. Aguirre P. Estrategias de consumo: qué comen los argentinos que comen. Buenos Aires: Ciepp-Miño y Dávila Editorial; 2006.
7. Navarro A, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro EA, Eynard AR. Composición de ácidos grasos saturados e insaturados en alimentos de consumo frecuente en Argentina. Arch Latinoamer Nutr. 1997; 47: 276-81.
8. Eynard AR, Lopez CB. Conjugated linoleic acid (CLA) versus saturated fats/cholesterol: their ratios in fatty and lean meats may be involved in the risk for colon cancer. Lipids Health Dis. 2003; 2: 6-12.
9. AIRC. American Institute for Cancer Research. FAQ: Processed meat and cancer. AIRC e News. 2014; 97.
10. Pasqualini ME, Berra MA, Yurawecz MP, Repossi G, Eynard AR. Dietary manipulation of precursor polyunsaturated fatty acids modulates eicosanoid and endocanabinoid synthesis: a potential tool to control tumor development. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 161-75.
11. Knize MG, Felton JS. Formation and human risk of carcinogenic heterocyclic amines formed from natural precursors in meat. Nutr Rev. 2005; 63: 158-65.
12. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cancer. 2014; 135: 1884-97.
13. Soria EA, Eynard AR, Bongiovanni GA. Cytoprotective effects of silymarin on epithelial cells against arsenic-induced apoptosis in contrast with quercetincy totoxicity. Life Sci. 2010; 87: 309-15.
14. Killian PH, Kronski E, Michalik K, Barbieri O, Astigiano S, Sommerhoff CP, et al. Curcumin inhibits prostate cancer metastasis in vivo by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. 2. Carcinogenesis. 2012; 33: 2507-19.
15. Araya HL, Clavijo CR, Herrera C. Capacidad antioxidante de frutas y verduras cultivadas en Chile. Arch Latinoamer Nutr. 2006; 56: 361-5.
16. Ramírez A, Pacheco de Delahaye E. Composición química y compuestos bioactivos presentes en pulpas de piña, guayaba y guanábano. Interciencia. 2011; 36: 71-5.
17. Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Slimani N, et al. Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Brit J Nutr. 2013; 109: 1498-507.
18. World Health Organization. Evaluation of certain contaminants in food. World Health Organ Tech Rep Ser. 2011; 959: 1-105.
19. Valenzuela A. Consumo de ácidos grasos trans en América Latina. Alternativas para sustituirlos. En: Aceites saludables y la eliminación de ácidos grasos trans de origen industrial en las Américas. Iniciativa para la prevención de enfermedades crónicas. Washington DC: OPS; 2008. p. 15-28.
20. Cano Morán M, Franco Vargas E, Iüster Lorán F, Gómez Mateo JV, Hernández Sánchez M, Limia Sánchez A, et al. El mercado de los aceites vegetales en la Comunidad de Madrid. Situación y líneas de mejora. Documento Técnico de Salud Pública. Madrid: Dirección General de Salud Pública y Alimentación; 2008.
21. Gill CIR, Boyd A, McDermott E, McCann M, Servili M, Selvaggini R, et al. Potential anti-cancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models in vitro. Int J Cancer. 2005; 117: 1-7.
22. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. Nature. 2005; 437: 45-6.
23. Comba A, Lin YH, Eynard AR, Valentich MA, Fernández-Zapico ME, Pasqualini ME. Basic aspects of tumor cell fatty acid-regulated signaling and transcription factors. Cancer Metastasis Rev. 2011; 30: 325-42.
24. Eynard AR. Is the risk of urinary tract tumorigenesis enhanced by a marginal chronic essential fatty acid deficiency (EFAD)? Nutrition. 1998; 14: 211-6.
25. Aro A, Mannisto S, Salminen I, Ovaskainen ML, Kataja V, Uusitupa M. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. Nutr Cancer. 2000; 38: 151-7.
26. Aballay LR, Díaz MP, Francisca FM, Muñoz SE. Cancer incidence and pattern of arsenic concentration in drinking water wells in Córdoba, Argentina. Int J Environ Health Res. 2012; 22: 220-31.

4 Principales compuestos y nutrientes relevantes para el cáncer

E. Atalah Samur

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Es adecuado el consumo de nutrientes en relación con las recomendaciones internacionales?**
- **¿Cuáles son las principales características de los componentes y nutrientes de la dieta?**
- **¿Cuál es su posible papel en el riesgo de cáncer?**
- **¿Cuáles son sus posibles mecanismos de acción?**

INGESTA DE NUTRIENTES Y OTROS COMPONENTES DE LA DIETA

En el capítulo anterior se analizaron las características y los niveles de consumo de los principales grupos de alimentos y su potencial papel en el riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer. En este capítulo se revisa con mayor profundidad la situación con respecto a vitaminas, minerales y otros compuestos de la dieta, aunque la información existente en estudios con representatividad nacional es limitada. Numerosos estudios demuestran que existen inadecuadas conductas alimentarias en la mayoría de la población, entre las que cabe mencionar un elevado consumo de carnes rojas, cereales refinados, bebidas azucaradas, alimentos procesados ricos en azúcar y sal y un bajo consumo de frutas, verduras, pescado, leguminosas y aceite de oliva, lo que se refleja en la ingesta inadecuada de diversos micronutrientes.

Adecuación de la ingesta de micronutrientes en Europa

En España, como en muchos otros países del mundo, se han producido cambios importantes en las conductas alimentarias de la población, caracterizadas por un mayor consumo de carne y productos cárnicos y una menor ingesta de hortalizas, verduras, frutas y legumbres, en relación con las recomendaciones para la población española[1]. Un análisis de la ingesta en países de Europa a partir de datos publicados mostró una prevalencia media de inadecuación menor del 10 % para cinc, hierro y vitamina B_{12}, entre 11 % y 20 % para cobre y vitamina C, y sobre el 20 % para vitamina D, ácido fólico, calcio, selenio y yodo, aunque había diferencias significativas según la edad, con mayor prevalencia de déficit en los adultos mayores[2].

En España, más del 20 % de los varones presentan una ingesta insuficiente de tres de las siete vitaminas y minerales evaluados (folatos, yodo, hierro, selenio, vitamina B_{12}, vitamina D y cinc), proporción que aumenta a cuatro nutrientes en el caso de las mujeres. La adhesión a la dieta mediterránea sigue siendo un factor importante para cubrir adecuadamente las necesidades de los micronutrientes[3,4]. Como en muchos otros temas relacionados con la salud, existen importantes diferencias en la calidad de la alimentación en función de variables socioeconómicas y étnicas.

Adecuación de la ingesta de micronutrientes en Latinoamérica

Varios países de la región realizan periódicamente encuestas de nutrición y salud, como México y Colombia, mientras que en otros países se hace de forma más esporádica, como en Chile, Brasil, Costa Rica, Perú y Uruguay. En casi todas ellas el objetivo es la evaluación del estado nutricional (desnutrición y obesidad) y el análisis de prácticas de alimentación asociadas a las guías de alimentación saludable de cada país; en algunos casos, se incluyen en estas encuestas algunos indicadores bioquímicos (anemia, deficiencia de hierro y, en ocasiones, de vitamina A). Con poca frecuencia se evalúa la ingesta de micronutrientes y su adecuación a las recomendaciones internacionales.

Prácticamente en todos los países estudiados existe una doble carga de malnutrición, que se expresa por la coexistencia de desnutrición infantil y obesidad en adultos dentro de un mismo hogar. En Chile, la *Encuesta Nacional de Consumo Alimentario* mostró una ingesta bajo la EAR (*estimated average requeriment*) superior al 50 % para vitaminas A, B_{12} y C, calcio y cinc, sin diferencias significativas entre mujeres de peso normal, con sobrepeso y obesas[5]. En Colombia, la *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2010* mostró que el 62 % de la población tenía riesgo de deficiencia de cinc y el 86 % de calcio debido a una baja ingesta de esos nutrientes, así como altas prevalencias de anemia, déficit de vitaminas A y B_{12} y cinc en función de indicadores bioquímicos. Se han realizado, además, numerosos estudios en muestras más reducidas que objetivan la baja ingesta de muchas vitaminas y minerales asociadas a malas prácticas de alimentación.

En la mayor parte de Europa y Latinoamérica, una baja proporción de la población cumple con las guías de alimentación saludable de su país, lo que se traduce en una ingesta excesiva de muchos nutrientes que contribuyen a generar diversas patologías y un déficit de otros nutrientes y compuestos esenciales para mantener un buen estado de salud.

CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES COMPUESTOS Y NUTRIENTES DE LA DIETA RELEVANTES PARA EL CÁNCER

Fibra dietética

La fibra dietética es una mezcla de polímeros de carbohidratos de vegetales oligosacáridos y polisacáridos, que se asocian con lignina, polifenoles, fitatos y otros componentes. Según la solubilidad en agua, se puede clasificar en fibra dietética soluble e insoluble, cada una de ellas con características particulares y con algunos polisacáridos específicos. El ser humano no puede digerir la fibra dietética, lo que determina el aumento del volumen fecal, el incremento de la fermentación bacteriana en el colon y la reducción de los niveles de glucosa posprandial, insulina y colesterol sérico.

Algunos de los posibles mecanismos de acción de las fibras son[6]:

- Al ser fermentada en el intestino grueso, produce ácidos grasos de cadena corta, con propiedades anticarcinógenas.
- Determina menor tiempo de contacto entre carcinógenos potenciales y células de la mucosa.
- Favorece la unión entre los ácidos biliares y los compuestos carcinógenos.
- Se asocia con una mayor ingesta y niveles séricos de antioxidantes.
- Es fermentada por la flora bacteriana del colon, favoreciendo el crecimiento de bacterias beneficiosas (*Bifidobacterium*).
- Contribuye a regular el tránsito intestinal.
- Puede actuar como quimioprotector mediante la producción microbiana de butirato, compuesto que inhibe el crecimiento de células

tumorales, induciendo la diferenciación celular en tumores o provocando la eliminación de estas células por apoptosis[7].

Según la *American Dietetic Association*, la ingesta recomendada de fibra en adultos es de 38 g/día en varones y de 25 g/día en mujeres, o de 10 a 13 g/1.000 *k*cal. Es importante, además, que la relación entre fibra insoluble y soluble sea de 3:1 o incluso menor.

Muchos estudios observacionales relacionan un elevado consumo de fibra dietética con la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, la incidencia de diabetes mellitus de tipo 2, el cáncer de colon y recto y la mortalidad. El único efecto adverso derivado de un consumo excesivo de fibra dietética, especialmente si están presentes fitatos, es una menor biodisponibilidad de minerales como hierro, calcio y cinc. Las principales fuentes de fibra en la dieta son las legumbres (que aportan 4-8 g/100 g), los frutos secos (7-8 g/100 g), los cereales integrales (1-7 g/100 g) y las verduras y frutas (1-4 g/100 g).

Diversos estudios muestran el efecto protector del consumo de fibra dietética en el riesgo de cáncer de estómago, colon, recto y mama, con una relación significativa de dosis respuesta por cada 10 g/día de consumo adicional[8,9].

Ácidos grasos

Los ácidos grasos son nutrientes fundamentales que afectan al crecimiento, el desarrollo temprano y el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. Existen diversas clasificaciones de los ácidos grasos comestibles, que se basan en el número de átomos de carbono, en el número de dobles enlaces, en la posición del doble enlace más cercano al extremo metilo de la molécula y en la posición de los átomos de hidrógeno unidos a los dobles enlaces (cis y trans), como se describe en el capítulo 3.

Las funciones de los ácidos grasos difieren significativamente dependiendo de sus características. Así, los ácidos grasos saturados son una importante fuente de energía para el organismo, transportan vitaminas liposolubles y protegen los órganos internos. El ácido butírico (C4:0) inhibe el crecimiento de células cancerosas, mientras que el ácido palmítico (C16:0) está implicado en las reacciones inmunes. El exceso de ácidos grasos saturados aumenta el colesterol total y la lipoproteína de baja densidad, contribuye a la obesidad e incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Las principales fuentes de ácidos grasos saturados son: carnes, grasa láctea, manteca, aceite de palma y coco, fiambres o embutidos y alimentos industrializados.

Los ácidos grasos monoinsaturados reducen el colesterol total y la lipoproteína de baja densidad, el riesgo de enfermedades cardiovasculares y ayudan a reducir la resistencia a la insulina. Se encuentran fundamentalmente en aceites vegetales (oliva, canola/colza y girasol) y aceites marinos.

En cuanto a los ácidos grasos poliinsaturados ω-3 y ω-6, varios de ellos son esenciales para que se desarrollen correctamente funciones básicas del organismo como el metabolismo lipídico, la coagulación, la presión sanguínea, la regulación de los procesos inflamatorios, la apoptosis y la prevención del daño oxidativo por reperfusión. También contribuyen al buen funcionamiento del cerebro, la retina, el sistema inmune y el sistema nervioso. Los ácidos grasos poliinsaturados ω-3 pueden disminuir la expresión endotelial de diversas moléculas de adhesión de los leucocitos inducidas por citocinas y las proteínas secretadas implicadas en la incorporación de leucocitos y en procesos inflamatorios. Determinados ácidos grasos insaturados afectan a los niveles de expresión de genes para factores clave de transcripción, como los receptores activados por proliferadores de peroxisomas y los receptores de ácido retinoico. La principal fuente de ácidos grasos ω-3 son los pescados de agua fría (salmón, arenque, caballa y anchoa) y mariscos, y de ω-6 la mayoría de los aceites vegetales.

Los criterios para definir los siguientes requerimientos de ácidos grasos se basan en estos objetivos: prevenir deficiencias clínicas, favorecer una salud óptima y reducir el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas. Considerando estos criterios, en 2008 el Comité de Expertos de

la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura y la Organización Mundial de la Salud (FAO/OMS) determinó que el intervalo aceptable de consumo de grasa total en adultos debería estar entre el 20 % y el 35 % de la energía total, donde no más del 10 % debiera provenir de ácidos grasos saturados.

El informe del *World Cancer Research Fund* de 2007 no mostró ninguna asociación convincente o probable entre el riesgo de cáncer y el consumo de ácidos grasos[10]. En los últimos años, el enfoque ha estado orientado a analizar los posibles efectos en función del tipo de ácidos grasos de la dieta o sus niveles plasmáticos. Recientemente se han realizado ocho metaanálisis sobre el cáncer de próstata, mama, colon y recto, que no llegan a conclusiones convincentes. Dos de ellos muestran una asociación directa entre niveles plasmáticos más altos de ácidos grasos ω-3, como los ácidos icosapentaenoico y docosapentaenoico, y con el total de ácidos grasos ω-3 con el riesgo de cáncer de próstata, lo que no se observó en relación con los otros once ácidos grasos estudiados. Por el contrario, otros análisis muestran una disminución del riesgo con mayores niveles plasmáticos de ω-3 total, aunque siguen apareciendo con efectos negativos los ácidos icosapentaenoico y docosapentaenoico y un efecto protector asociado a un mayor consumo de ácido α-linolénico, ω-3 de origen vegetal. También se ha descrito un efecto positivo de un mayor consumo de ω-3 de origen marino con el riesgo de cáncer de mama, disminuyendo el riesgo en un 5 % por cada 0,1 g/día de consumo adicional. En relación con el cáncer de colon y recto, no se ha demostrado una asociación con la ingesta de ácidos grasos ω-3, aunque otro metaanálisis concluye un efecto positivo sólo en varones[11-13].

Vitaminas antioxidantes

Las vitaminas antioxidantes, además de tener una importante función nutricional, destacan por que retardan o inhiben la oxidación de sustratos susceptibles al ataque de las especies reactivas de oxígeno, que pueden producir radicales libres que dañan las células. También inhiben la formación endógena de nitrosaminas, compuestos potencialmente cancerígenos, que se producen por la exposición a los nitritos y nitratos provenientes de la dieta. Los niveles de consumo de las vitaminas antioxidantes dependen de muchos factores, entre los que destacan los hábitos alimentarios, los conocimientos sobre el tema, la disponibilidad y acceso a esos alimentos y el interés por consumir una dieta saludable. Las concentraciones de antioxidantes en la alimentación de cada individuo dependen en gran medida de lo equilibrada que sea ésta, así como de los métodos de preparación y conservación que se utilicen, como se describe en el capítulo anterior. Las vitaminas antioxidantes más importantes en los alimentos son la C, la A (beta-carotenos) y la E.

La vitamina C es el principal agente antioxidante en los medios acuosos del organismo, ya que es capaz de intervenir con suma eficiencia en más de 300 procesos en el organismo. Es una molécula muy pequeña, que se absorbe muy fácilmente y que se oxida con gran rapidez, evitando de este modo que se oxiden otros compuestos. Al igual que otras vitaminas hidrosolubles, no es posible almacenarla y se elimina rápidamente, por lo que debe consumirse varias veces al día para mantener niveles plasmáticos adecuados. Sin embargo, ello no sólo depende de la ingesta, sino también de factores externos como el tabaquismo, que favorece la disminución de los niveles plasmáticos de vitamina C.

Las vitaminas antioxidantes más importantes de los alimentos son la C, la A (beta-carotenos) y la E. Las vitaminas antioxidantes, además de cumplir su función nutricional, retardan o inhiben la oxidación de sustratos susceptibles al ataque de las especies reactivas de oxígeno, que pueden producir radicales libres que dañan las células y al ADN. También inhiben la formación endógena de nitrosaminas, compuestos potencialmente cancerígenos que se producen por la exposición a los nitritos y nitratos provenientes de la dieta.

La ingesta recomendada es de 75 mg/día en mujeres adultas y de 90 mg en varones, y las dosis preventivas que se proponen para evitar enfermedades debidas al estrés oxidativo son de 200 mg o más. Las principales fuentes de vitamina C son las frutas y verduras, alimentos que deben consumirse preferentemente crudos, frescos, con pocos cortes previos y varias veces al día.

La vitamina A comprende una familia de compuestos dietéticos de naturaleza liposoluble y estructuralmente relacionados con el retinol. Esta vitamina es necesaria para el mantenimiento de diversas funciones metabólicas y fisiológicas, como la visión, la hematopoyesis, el desarrollo embrionario, la diferenciación celular de la piel, la función del sistema inmune y la transcripción de genes, entre otras. El término retinoide hace referencia al retinol, sus metabolitos endógenos y a una gran diversidad de análogos sintéticos.

Los carotenoides son pigmentos naturales que se encuentran en plantas, algunas bacterias y algas, que no pueden ser sintetizados por los animales. Son responsables del color amarillo, naranja y rojo de las frutas, raíces, flores, pescados, invertebrados y pájaros. En la dieta humana se encuentran presentes aproximadamente 60 carotenoides, y cerca de 20 se han detectado en plasma y tejido humano, entre los cuales destacan el beta-caroteno y el licopeno. La provitamina A más importante es el beta-caroteno, tanto en términos de bioactividad (100 % de actividad) como por su presencia en la naturaleza.

Las principales fuentes de beta-carotenos son las verduras y frutas de color amarillo-anaranjado o verde, como la zanahoria, las espinacas, la calabaza, la papaya, el mango, el brócoli, el aguacate, los chiles y los pimientos. Es muy importante que se consuman conjuntamente con grasas, preferentemente vegetales, ya que la absorción varía entre 10 y 90 % en función de la ausencia o la presencia de grasa en el bolo alimenticio, ya que los carotenos no se disuelven en medios acuosos.

El licopeno es un caroteno rojo brillante y pigmento carotenoide que se encuentra en el tomate y otras frutas y verduras de color rojo, como la zanahoria, la sandía y la papaya. Aunque el licopeno es químicamente un caroteno, no tiene actividad pro vitamina A. Tiene propiedades antioxidantes y actúa protegiendo a las células humanas del estrés oxidativo producido por la acción de los radicales libres, uno de los principales responsables de las enfermedades cardiovasculares, del cáncer y del envejecimiento.

Se puede encontrar un elevado contenido de vitamina A preformada (retinol y sus ésteres) en alimentos de origen animal, como es el caso de la leche y sus derivados, el hígado, la mantequilla, la yema de huevo, el aceite de hígado de bacalao y la grasa animal. Dentro de este grupo, el hígado y los aceites de hígado de pescado son las principales fuentes. La ingesta recomendada es de 800 µg y 1.000 µg equivalentes de retinol al día en mujeres y varones, respectivamente, considerando que un 50 % de la ingesta se deriva del retinol y el resto del beta-caroteno.

La vitamina E es el antioxidante por excelencia de los medios lipídicos del organismo. Su acción se verifica fundamentalmente en las membranas celulares, constituidas fundamentalmente por compuestos de carácter graso. Se encuentra presente en los aceites vegetales y en semillas como antioxidante natural para evitar procesos de oxidación indeseables (aceite de girasol, soya/soja, oliva, almendras y maní/cacahuete). La ingesta diaria recomendada es de 15 mg/día para ambos sexos y se sugieren dosis varias veces mayores para prevenir el estrés oxidativo.

La posible relación de vitaminas antioxidantes con el riesgo de cáncer será analizada en los próximos capítulos. Sin embargo, a pesar de que se han realizado varios metaanálisis recientes, la mayoría de ellos no llega a evidencias convincentes sobre muchos tumores. Así, por ejemplo, un estudio concluye que el alto consumo de vitamina E podría reducir el riesgo de cáncer de vejiga, lo que no se observó con la vitamina C[14].

Otro metaanálisis de 17 estudios de intervención y observacionales mostró que la ingesta de vitaminas A, C y E estuvo asociada a un aumento del riesgo de cáncer digestivo en los estudios de intervención y a una reducción del riesgo en los estudios de cohorte, aunque los efectos no fueron significativos[15]. También se ha observado un efecto positivo entre el consumo de vitamina C

y el cáncer del pulmón, con una disminución del riesgo en un 7 % con cada 100 mg/día adicionales de consumo (riesgo relativo [RR] 0,93; IC 95 % 0,88-0,98), aunque se concluyó que son precisos nuevos estudios[16]. También se ha descrito un efecto protector del consumo de licopeno con el cáncer de ovario posmenopáusico[17], y se han encontrado resultados inconsistentes respecto a su efecto en el cáncer de próstata.

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos, que se encuentran en los vegetales, cuya acción es similar a los estrógenos humanos (efecto estrogénico) u opuesta (efecto antiestrogénico). Normalmente se encuentran en muy pequeñas cantidades en los alimentos. Su actividad estrogénica se debe a su similitud química con las hormonas animales. Los principales fitoestrógenos son las isoflavonas y los lignanos, compuestos que deben ser alterados por la flora intestinal, metabolizados y luego transformados en el hígado. Las isoflavonas se encuentran en diversas plantas y vegetales, en especial en las leguminosas y las gramíneas (soja y trébol rojo) y las fuentes dietéticas más importantes de lignanos son las legumbres y la semilla de linaza.

Entre los efectos positivos de los fitoestrógenos en el ser humano destaca su papel cardioprotector, especialmente por el menor riesgo de dislipidemias, menor incidencia de algunos tipos de cáncer y reducción de los trastornos ligados a la menopausia. Sin embargo, dado que el consumo de estos compuestos está relacionado con determinados hábitos alimentarios y culturales, es difícil diferenciar la verdadera causa de los efectos observados.

Las isoflavonas tienen un potencial efecto anticarcinógeno gracias a diversos mecanismos hormonales y no hormonales, muchos de los cuales aún están en estudio. La mayor parte de estos estudios se han realizado con dosis de fitoestrógenos muy altas, que es imposible alcanzar en la dieta occidental, y hasta el momento no existe consenso sobre los efectos reales de la ingesta de isoflavonas. Se estima que se requieren niveles de consumo del orden de 100 mg/día de fitoestrógenos para alcanzar efectos fisiológicos. En la dieta asiática se han observado efectos preventivos frente al cáncer del consumo de soja/soya, pero los niveles de consumo son 20 a 30 veces superiores a los de la dieta occidental. Aparentemente, el mayor efecto protector se obtendría frente a tumores hormono-dependientes como los de mama, colon, próstata y ovario.

Un metaanálisis de diez estudios observacionales mostró que una alta ingesta de fitoestrógenos se asociaba con una reducción del riesgo de cáncer de ovario (RR 0,70; IC 95 % 0,56-0,87). Las isoflavonas, los alimentos con base de soja y una dieta asiática mostraron los mayores efectos preventivos[18].

Otro metaanálisis reciente ha evaluado el efecto de suplementos de soja en varones con cáncer de próstata o con riesgo clínico de desarrollar cáncer de próstata. En los ocho estudios analizados se observó una gran heterogeneidad con respecto a las dosis y al tipo de preparaciones de soja e isoflavonas administradas. Otro factor limitante fue que la mayoría de los estudios analizaron una muestra reducida y fueron de corta duración. En los estudios que incluyeron pacientes con riesgo identificado de cáncer de próstata se observó una reducción significativa en la incidencia de ese cáncer después de la administración de los suplementos con fitoestrógenos (RR 0,49; IC 95 % 0,26-0,95), aunque los autores concluyeron que no pueden obtenerse evidencias convincentes[19].

Minerales

En el amplio grupo de minerales que se obtienen a través de la alimentación se ha descrito alguna asociación entre el selenio y el calcio con el riesgo de cáncer. El selenio es un oligoelemento que se encuentra fundamentalmente en alimentos proteicos (pescado, carnes y vísceras) y cereales. En el organismo se asocia a varias metaloproteínas, algunas de las cuales tienen una función biológica esencial. También está presente en los aminoácidos selenocisteína y selenometionina, reemplazando al azufre de los aminoácidos respectivos. Forma parte de las enzimas glutatión

peroxidasa y tiorredoxina reductasa, lo que determina su acción antioxidante, y ayuda a neutralizar los radicales libres e inducir la apoptosis. También estimula el sistema inmunológico, interviene en el funcionamiento de la glándula tiroides y contrarresta metales pesados contaminantes. Diversas investigaciones sugieren una correlación entre el consumo de suplementos de selenio y algunos tipos de cáncer en humanos. Sin embargo, un ensayo clínico controlado[20] realizado en Estados Unidos y Cánada en adultos saludables no mostró un efecto positivo de una suplementación con selenio solo o asociado con vitamina E en la incidencia de cáncer de próstata ni de vejiga.

Los minerales que se han asociado negativamente al riesgo de cáncer son fundamentalmente el selenio (presente en pescado, carnes, vísceras y cereales) y el calcio (en la leche y sus derivados).

El calcio es el catión más abundante en el organismo (1.200-1.500 g), ya que constituye el 1,5-2 % del peso corporal total. La mayor parte del calcio se encuentra en el tejido óseo y en los dientes (99 %) y el resto en el líquido extracelular y los tejidos blandos, donde regula y participa en múltiples reacciones metabólicas. Entre sus funciones destacan la formación y mantenimiento de huesos y dientes, la transmisión del impulso nervioso, la formación de neurotransmisores, el funcionamiento del músculo cardíaco, la contracción muscular, la coagulación sanguínea y la regulación de enzimas. La ingesta dietética recomendada es de 1.000 mg en mujeres adultas y de 800 mg en varones, y diversos estudios realizados en Latinoamérica demuestran que un alto porcentaje de la población consume una cantidad menor de la recomendada. Sus principales fuentes alimentarias son la leche y los productos lácteos y, en menor proporción, pescados, mariscos, cereales, frutos secos y legumbres.

Como en muchos otros nutrientes, la relación entre la ingesta de calcio o suplementos de calcio con el riesgo de cáncer es inconsistente. Un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados no mostró asociación entre la suplementación con calcio y el riesgo de cáncer total, de colon, recto y mama, aunque otro metaanálisis constató una reducción del 8 % en el riesgo de cáncer de colon y recto por cada 300 mg/día de consumo adicional de calcio (RR 0,92; IC 95 % 0,89-0,95)[21]. También se ha observado que el consumo elevado de productos lácteos, leche, queso y de calcio derivado de productos lácteos puede aumentar el riesgo de cáncer de próstata. Los resultados divergentes para los diferentes tipos de productos lácteos y fuentes de calcio sugieren que otros componentes de los productos lácteos, como la grasa, podrían estar determinando en parte el efecto[22].

Polifenoles

Los compuestos fenólicos o polifenoles constituyen un amplio grupo de sustancias químicas consideradas metabolitos secundarios de las plantas, de los cuales se han descrito alrededor de 8.000 compuestos. Actúan como metabolitos esenciales para el crecimiento y reproducción de las plantas y como agentes protectores frente a la acción de patógenos y de la radiación ultravioleta. El contenido de polifenoles en los vegetales depende de muchos factores, entre los cuales destacan el grado de madurez en el momento de la cosecha, las características medioambientales, el procesamiento y el almacenamiento.

En los alimentos, los polifenoles pueden contribuir al amargor, astringencia, color, sabor, aroma y estabilidad oxidativa. Algunos de ellos son específicos de un alimento en particular (por ejemplo, las flavanonas en frutos cítricos), mientras que otros, como la quercetina, se encuentran en la mayoría de los vegetales (frutos, verduras, cereales, leguminosas, té y vino). Los compuestos fenólicos se pueden subdividir en clases diferentes, según su estructura química básica, entre las cuales destacan los flavonoides (flavonoles, flavonas, flavanonas, isoflavonas y antocianinas, entre otros), lignano y estilbenos[23].

Desde la década de 1990 existe un creciente interés en identificar, cuantificar y caracterizar estos compuestos de diversas fuentes vegetales,

porque la información epidemiológica sugiere que el consumo permanente de una dieta con un alto contenido de polifenoles disminuye el riesgo de diversas enfermedades, como las neurodegenerativas y las cardiovasculares, así como la diabetes, la osteoporosis, el cáncer y la inflamación crónica. Estos efectos beneficiosos se atribuyen al hecho de que los polifenoles son importantes antioxidantes que complementarían y ayudarían a la acción de vitaminas y enzimas que participan en la defensa contra el estrés oxidativo, disminuyendo la formación de especies reactivas de oxígeno.

Existe un considerable número de estudios en cultivos celulares, modelos animales y ensayos clínicos en humanos que han demostrado la función protectora de los polifenoles de la dieta contra diferentes tipos de cáncer. Algunos de los compuestos más estudiados son el epigalocatequin-3-galato (té verde), la curcumina (curry) y el resveratrol (uvas y frutos del bosque). Entre los mecanismos que explicarían estos efectos se incluye la activación de moléculas que participan en la red de señalización intracelular, como es el caso de compuestos claves en las rutas de transducción de la señalización celular unida a apoptosis. Estudios recientes sugieren que algunos de estos efectos potenciales se explicarían por la capacidad de los polifenoles dietéticos de modular las alteraciones epigenéticas en células cancerígenas, como los cambios en los patrones de metilación de ADN, la regulación de modificaciones en histonas y probables cambios en la expresión de algunos micro-ARN, aunque la evidencia es limitada[24].

En la **tabla 4-1** puede consultarse un resumen de las principales fuentes alimentarias de los nutrientes y compuestos descritos en este capítulo.

Tabla 4-1. Principales fuentes alimentarias de compuestos y nutrientes relevantes para el cáncer

Nutriente/Compuesto	Fuentes alimentarias
Fibra dietética (soluble e insoluble)	Frutos secos, legumbres, cereales, verduras y frutas
Ácidos grasos	
• Saturados	Carnes, grasa láctea, manteca, aceite de palma y coco, fiambres, alimentos industrializados
• Monoinsaturados	Aceites vegetales (oliva, canola/colza y girasol)
• Poliinsaturados ω-3	Pescados (salmón, arenque, caballa y anchoa)
• Poliinsaturados ω-6	La mayoría de los aceites vegetales
Vitaminas antioxidantes	
• Vitamina C	Frutas (guayaba, papaya, kiwi, fresas, melón y sandía) Verduras (brócoli, pimiento, espinacas, tomate, berros y coliflor)
• Vitamina A	Leche, hígado, mantequilla, yema de huevo, aceite de bacalao
• Beta-carotenos	Zanahoria, espinacas, calabaza, papaya, mango, brócoli, aguacate, chiles y pimientos
• Vitamina E	Aceite de girasol, soya/soja, oliva, harina de maíz, atún, almendras y maní/cacahuetes
Fitoestrógenos	
• Isoflavonas	Legumbres y gramíneas (soja y trébol rojo)
• Lignanos	Semilla de linaza y legumbres
Minerales	
• Selenio	Pescado, carnes, vísceras y cereales
• Calcio	Leche y productos lácteos y, en menor proporción, pescados, mariscos, cereales, frutos secos y legumbres
Polifenoles	Legumbres, té, vino tinto, frutas y verduras de color rojizo y morado, cebolla, ajo, frutos secos, chocolate, cacao, yerba mate y aceite de oliva

RESUMEN

- En la mayor parte de Europa y Latinoamérica, una baja proporción de la población cumple con las guías de alimentación saludable de su país, lo que se traduce en una ingesta excesiva de muchos nutrientes que contribuyen a generar diversas patologías y un déficit de otros nutrientes y compuestos esenciales para mantener un buen estado de salud.
- Los principales problemas derivan de un exceso de consumo de calorías, grasas saturadas, azúcar y sal y una baja ingesta de verduras, frutas, pescado y legumbres, lo que determina que no se cumpla con las recomendaciones de consumo de diversas vitaminas y minerales, fibra, ácidos grasos esenciales y polifenoles, entre otros compuestos.
- La fibra dietética soluble e insoluble cumple numerosas funciones en el organismo y se obtiene principalmente de frutos secos, legumbres, cereales, frutas y verduras. Su mayor consumo se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de estómago, colon, recto y mama.
- Existen numerosos ácidos grasos en la dieta provenientes del reino animal y vegetal, algunos de ellos esenciales para el organismo. El exceso de ácidos grasos saturados tiene efectos negativos en la salud cardiovascular y deben representar menos del 10 % de la ingesta calórica total. La asociación entre los ácidos ω-3 y el riesgo de cáncer es incierta, aunque se ha observado en algunos estudios un efecto positivo (asociación negativa) en el cáncer de mama y el de próstata.
- Las vitaminas antioxidantes (vitaminas C y E, carotenos y licopeno) cumplen una importante función en relación con la reducción del riesgo de diferentes tipos de cáncer. Sus principales fuentes son la verdura, la fruta, los aceites vegetales y los frutos secos, que con frecuencia se consumen menos de lo recomendado.
- Los fitoestrógenos, presentes principalmente en la soja y en otras legumbres y vegetales, destacan por su efecto protector de la salud cardiovascular y en diferentes cánceres hormonodependientes (mama, próstata y ovario). Los mejores resultados se han evidenciado con la dieta asiática, que aporta niveles de fitoestrógenos muy superiores a la dieta occidental.
- Los minerales que se han asociado al riesgo de cáncer son fundamentalmente el selenio (presente en pescado, carnes, vísceras y cereales) y el calcio (en la leche y sus derivados). Diversos estudios muestran un efecto protector del calcio y de los productos lácteos en el cáncer de colon y recto, aunque también se ha planteado que el calcio podría aumentar el riesgo de cáncer de próstata.
- Los polifenoles incluyen una gran cantidad de compuestos de origen vegetal, presentes en legumbres, té, vino tinto, frutas y verduras de color rojizo y morado, frutos secos, etc., con capacidad antioxidante. Actualmente se está estudiando su relación con distintos tipos de cáncer, aunque hasta la fecha no hay resultados concluyentes.
- Se puede destacar la importancia de consumir una alimentación saludable, que cubra las necesidades de macronutrientes, vitaminas, minerales y otros compuestos no nutricionales, que pueden disminuir considerablemente la carga de enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varela-Moreiras G, Ávila JM, Cuadrado C, del Pozo S, Ruiz E, Moreiras O. Evaluation of food consumption and dietary patterns in Spain by the Food Consumption Survey: updated information. Eur J Clin Nutr. 2010; 64 (Supl 3): S37-43.
2. Román-Viñas B, Ribas Barba L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. Ann Nutr Metab. 2011; 59: 84-95.
3. Dhonukshe-Rutten RA, Bouwman J, Brown KA, Cavelaars AE, Collings R, Grammatikaki E, et al. EURRECA-Evidence-based methodology for deriving micronutrient recommendations. Crit Rev Food Sci Nutr. 2013; 53: 999-1040.
4. Castro-Quezada I, Román-Viñas B, Serra-Majem L. The Mediterranean diet and nutritional adequacy: a review. Nutrients. 2014; 6: 231-48.
5. Atalah E, Amigo H, Bustos P. Does Chile's nutritional situation constitute a double burden? Am J Clin Nutr. 2014; 100: 1623S-7S.
6. Quitral V. Fibra dietética. En: Ruz M, Pérez F, Atalah E, Araya H, Carrasco F, Galgani J, editores. Nutrición y salud. 2ª edición. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2015.
7. Toden S, Lockett TJ, Topping DL, Scherer BL, Watson EJ, Southwood JG, et al. Butyrylated starch affects colorectal cancer markers beneficially and dose-dependently in genotoxin-treated rats. Cancer Biol Ther. 2014; 15: 1515-23.
8. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. Gastroenterology. 2013; 145: 113-20.e3.
9. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 614-26.
10. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
11. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Barnett M, Brasky TM, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Endogenous Hormones, Nutritional Biomarkers and Prostate Cancer Collaborative Group. Circulating fatty acids and prostate cancer risk: individual participant meta-analysis of prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(9).
12. Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. BMJ. 2013; 346: f3706.
13. Shen XJ, Zhou JD, Dong JY, Ding WQ, Wu JC. Dietary intake of n-3 fatty acids and colorectal cancer risk: a meta-analysis of data from 489 000 individuals. Br J Nutr. 2012; 108: 1550-6.
14. Wang YY, Wang XL, Yu ZJ. Vitamin C and E intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. Int J Clin Exp Med. 2014; 7: 4154-64.
15. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. PLoS One. 2014; 9: e116060.
16. Luo J, Shen L, Zheng D. Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2014; 4: 6161.
17. Li X, Xu J. Meta-analysis of the association between dietary lycopene intake and ovarian cancer risk in postmenopausal women. Sci Rep. 2014; 4: 4885.
18. Qu XL, Fang Y, Zhang M, Zhang YZ. Phytoestrogen intake and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of 10 observational studies. Asian Pac J Cancer Prev. 2014; 15: 9085-91.
19. Van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirotta MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BJU Int. 2014; 113: E119-30.
20. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009; 301: 39-51.
21. Keum N, Aune D, Greenwood DC, Ju W, Giovannucci EL. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. Int J Cancer. 2014; 135: 1940-8.
22. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Am J Clin Nutr. 2015; 101: 87-117.
23. Jiménez P. Polifenoles. En: Ruz M, Pérez F, Atalah E, Araya H, Carrasco F, Galgani J, editores. Nutrición y salud. 2ª edición. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2015.
24. Link A, Balaguer F, Goel A. Cancer chemoprevention by dietary polyphenols: promising role for epigenetics. Biochem Pharmacol. 2011; 80: 1771-92.

5

Índice y carga glucémicos

A. Navarro

PREGUNTAS CLAVE

- ¿Qué es el índice glucémico?
- ¿Cuáles son los factores que influyen en la respuesta glucémica?
- ¿Qué importancia y utilidad tiene el índice glucémico?
- ¿Qué se entiende por carga glucémica?
- ¿Qué relación tiene la carga glucémica con el índice glucémico?
- ¿Qué alimentos tienen bajo índice y carga glucémicos?
- ¿Cuáles son algunas estrategias para disminuir dicho índice y carga glucémicos?

INTRODUCCIÓN

En la educación alimentaria nutricional es habitual utilizar la clasificación de los alimentos en grupos, como lo establecen las Guías Alimentarias Basadas en Alimentos (GABAS) que se han desarrollado y validado en diferentes países. Ahora bien, cuando se requiere vigilar frecuentemente la glucemia ya no es posible admitir, como en el pasado, que los carbohidratos complejos aumentan menos la glucemia que los simples. Los hidratos de carbono se metabolizan de forma tal que se pueden mantener concentraciones de glucosa sanguínea relativamente constantes. El exceso de carbohidratos se almacena como glucógeno en el hígado y los músculos y finalmente como grasa, llevando al exceso de peso y obesidad como antesalas de la diabetes y otras enfermedades crónicas. El aumento de los depósitos de grasa corporal coincide con el incremento del peso y conduce a un mayor riesgo de comorbilidades como síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares y cáncer, entre otras, que afectan a la calidad y a la expectativa de vida. Entonces, el tejido adiposo desempeña un papel fundamental en la homeostasis energética, constituye el principal sitio de reserva de energía bajo la forma de triglicéridos y contribuye también al metabolismo sistémico de la glucosa y los lípidos, comportándose como un órgano endocrino[1].

Teniendo en cuenta estas razones, se plantearon primero los conceptos de índice glucémico y más tarde el de carga glucémica como otras formas de analizar los alimentos ricos en hidratos de carbono para ayudar al control de estas patologías.

CONCEPTO DE ÍNDICE GLUCÉMICO O GLICÉMICO

El *índice glucémico (glicemic index)* es un descriptor numérico que mide y compara la

velocidad a la cual 50 g de carbohidratos de distintos alimentos se digieren y, en consecuencia, elevan los niveles de glucosa en la sangre. Es decir, se basa en la respuesta glucémica posprandial después de 2 horas, de un alimento dado, comparada con la obtenida con un alimento de referencia, generalmente puede ser éste la glucosa o el pan. Este índice referencial se obtiene del promedio de mediciones de glucemia efectuadas a personas con tolerancia normal a la glucosa. Entonces el índice glucémico se podría expresar como el trabajo necesario realizado por el organismo para restablecer el equilibrio glucémico después de la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono en un lapso de tiempo determinado.

El índice glucémico es el trabajo que debe realizar el organismo para restablecer el equilibrio glucémico después de la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono en un lapso de tiempo determinado.

En general, el índice glucémico 100 corresponde al valor dado como referencia a la glucosa pura. Por ejemplo, un índice glucémico de 73 correspondiente al arroz blanco, indica que el consumo de arroz blanco cocido provoca un aumento de la glucemia del 73 % respecto del producido por la ingesta del alimento de referencia (glucosa pura). En la **tabla 5-1** se muestra el índice glucémico de los alimentos más comunes ordenados por grupos y en orden decreciente de sus valores de índice glucémico en cada grupo[2-4].

En 1981, el Dr. David Jenkins, de la Universidad de Toronto, Canadá, comenzó con esta nueva clasificación de los alimentos como una manera de identificar aquéllos más adecuados para las personas con diabetes. Posteriormente se observó que los alimentos con alto índice glucémico son útiles para lograr una rápida recuperación del glucógeno muscular tras el ejercicio, mientras que los de bajo índice glucémico consumidos antes de realizar actividad física prolongada y extenuante aumentan la resistencia y la duración del ejercicio. Por otra parte, los alimentos con bajo índice glucémico producen en general mayor saciedad.

Los puntos de corte para las categorías clasificatorias del índice glucémico son los siguientes[5]:

- *Alto:* índice glucémico mayor de 70, refleja un efecto rápido de incremento de la glucemia y una sensación de saciedad que durará poco.
- *Medio:* índice glucémico entre 56 y 69.
- *Bajo:* índice glucémico menor de 55, en este caso la liberación de azúcar en la sangre será más lenta y estable y proporcionará mayor saciedad.

El índice glucémico de los alimentos es muy variable, y algunos factores propios del individuo y otros del alimento condicionan tanto la respuesta glucémica como el índice glucémico.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA GLUCÉMICA

El aumento del nivel de glucosa en sangre no depende sólo del índice glucémico del alimento en cuestión, sino también de otros factores[6], como los que se describen en los siguientes epígrafes.

Naturaleza y propiedades de los glúcidos

Un alto grado de cristalinidad favorece una más lenta digestión del almidón. Además, la desorganización de la estructura del almidón puede ser producida por el tratamiento durante la cocción, entonces un mayor grado de gelatinización y cocción prolongada producen mayor índice glucémico.

Por otra parte, la amilopectina se digiere más rápidamente que la amilosa; por tanto, los productos de panificación elaborados con harinas ricas en amilosa (70 %) presentan una respuesta glucémica reducida comparada con los productos de panificación elaborados con harinas cuya proporción de amilosa es menor[7].

Otro aspecto que se debe tener en cuenta es el tamaño de las partículas del alimento, ya

Tabla 5-1. Índice y carga glucémicos de los alimentos más comunes clasificados por grupos

Alimentos	Índice glucémico	Error estándar de la media	Porción de referencia para carga glucémica	Carga glucémica
Cereales y derivados				
Pan blanco	75	±2	30 g	15
Arroz blanco cocido	73	±4	150 g	30
Cuscús hervido	65	±4	150 g	23
Espaguetis hervidos	49	±2	180 g	20
Tortilla de maíz	46	±4	20 g	8
Hortalizas y legumbres				
Puré de papas/patatas	87	±3	150 g	17
Papas cocidas	78	±4	150 g	26
Calabaza hervida	64	±7	80 g	3
Papas/patatas fritas	63	±5	150 g	22
Batata/camote/boniato	63	±6	150 g	17
Banana/plátano verde	55	±6	120 g	8
Zanahoria hervida	39	±4	80 g	1
Lentejas hervidas	32	±5	150 g	6
Garbanzos hervidos	28	±9	150 g	8
Porotos/judías hervidos	24	±4	150 g	6
Soja/soya hervida	16	±1	150 g	1
Frutas				
Melón	76	±4	120 g	4
Ananás/piña	59	±8	120 g	8
Banana/plátano maduro	51	±3	120 g	12
Mango	51	±5	120 g	8
Naranja	43	±3	120 g	5
Duraznos/melocotones en conserva	43	±5	120 g	5
Manzana deliciosa-*golden*	39	±3	120 g	6
Ciruelas	29	±4	60 g	10
Lácteos y derivados				
Helados	51	±3	50 g	3
Yogur con fruta	41	±2	200 cm^3	11
Leche entera	39	±3	250 cm^3	3
Leche descremada	37	±4	250 cm^3	4,6
Yogur natural descremado	19	±6	200 cm^3	4
Aperitivos				
Copos de maíz	65	±5	30 g	21
Papas fritas de copetín/ patatas fritas de bolsa	56	±3	50 g	11

(Continúa)

(Continuación)

Tabla 5-1. Índice y carga glucémicos de los alimentos más comunes clasificados por grupos

Alimentos	Índice glucémico	Error estándar de la media	Porción de referencia para carga glucémica	Carga glucémica
Chocolate	40	±3	50 g	15
Azúcares				
Sacarosa	65	±4	10 g	7
Miel	61	±3	25 g	10
Fructosa	15	±4	10 g	2
Bebidas sin alcohol				
Bebidas gaseosas	59	±3	250 cm^3	16
Bebida de soya/soja con maltodextrina y fibra	57	±2,8	50 g	17
Bebida de soya/soja chocolate *light*	18	±2,4	200 cm^3	2
Bebida de soya/soja natural *light*	4	±1,3	200 cm^3	0,2

Valores adaptados de Atkinson *et al*[2]., Foster-Powell *et al*[3]., y Torres y Torres *et al*[4].

que cuanto menor sea el tamaño, mayor será el índice glucémico. Así, el puré de patatas tiene un mayor índice glucémico que la patata en trozos.

También debe considerarse el encapsulamiento del almidón, como es el caso de las legumbres, ya que la pared vegetal reduce la accesibilidad de las enzimas y, en consecuencia, presentan menor índice glucémico[7].

Presencia de otros nutrientes

La velocidad de absorción de la glucosa en el organismo puede estar influenciada por la concentración de grasas del alimento o comida. En efecto, los lípidos modifican la velocidad del vaciamiento gástrico tornando más lento el ritmo en que los nutrientes llegan al intestino delgado. Se ha observado que agregando mantequilla o aceite a un alimento como el pan blanco, se reduce la respuesta glucémica del pan. Por tanto, podría decirse que existe una relación inversa entre el tenor lipídico de un alimento y su índice glucémico.

También el contenido de fibras, especialmente solubles, modula la respuesta glucémica al aumentar la viscosidad del bolo alimenticio, limitando, de esta manera, el acceso de las enzimas y disminuyendo así la velocidad de difusión a través de la mucosa. La presencia de proteínas, por ejemplo en las pastas, torna más lenta la asimilación de la glucosa, disminuyendo consecuentemente el índice glucémico.

Textura de los alimentos

La presencia de granos de cereales intactos o de texturas gruesas requiere de una mayor masticación y favorece una respuesta glucémica moderada.

Procedimiento de elaboración del alimento

El grado de digestibilidad del almidón puede modificarse por los diferentes tratamientos tecnológicos utilizados en la elaboración de los alimentos ricos en glúcidos. Así, el almidón en

presencia de agua y temperatura elevada se gelatiniza y, por tanto, se digiere más rápido. En efecto, el grano de almidón en presencia de agua y a 60 °C de temperatura cambia su configuración original, adquiere una estructura más laxa, exponiendo los grupos OH al medio exterior. Así, gracias al carácter hidrofílico de dichos grupos, aumenta la fijación de agua y la gelatinización. Cuando la temperatura supera los 100-150 °C se acentúa la gelatinización, se libera la amilosa y, finalmente, se solubiliza[7]. Este procedimiento es lo que explicaría el aumento de la capacidad de liberar glucosa, y por ende aumentar el índice glucémico, de algunos productos de panificación o técnicas utilizadas para su consumo, como es el caso de los cereales para el desayuno —copos o *cornflakes*— y el pan tostado. En cambio, en la elaboración de galletitas hay menor tenor o disponibilidad de agua durante la cocción en el horno, y por tanto el almidón se encuentra menos gelatinizado y se absorbe más lentamente.

IMPORTANCIA Y UTILIDAD DEL ÍNDICE GLUCÉMICO

Para seleccionar alimentos como componentes de una dieta saludable es necesario considerar no solamente la composición química de éstos, sino también el efecto metabólico de los glúcidos que contienen. El índice glucémico puede considerarse un buen indicador del impacto de la alimentación sobre la respuesta integral de la glucosa en el organismo. Desde 1997, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO/OMS)[8] recomienda utilizar el índice glucémico para comparar alimentos con composición nutricional similar dentro de cada grupo de alimentos.

Ahora bien, cuando se utilizan las tablas de índice glucémico, debe considerarse si la información corresponde a un alimento crudo o sometido a algún procedimiento de preparación, y si se consume solo o en combinación con otros alimentos, ya que estos factores pueden, como se mencionó, influir considerablemente en la respuesta glucémica de éste.

El consumo de alimentos de bajo índice glucémico, como por ejemplo tallarines hervidos o espaguetis, tortilla de maíz, leche, yogur, zanahorias, porotos/judías, garbanzos, lentejas, soya/soja, manzana, ciruelas, naranja, banana/plátano, mango, duraznos/melocotones en conserva o al natural, entre otros alimentos, ayudan a un aumento lento de la glucemia, favoreciendo el equilibrio metabólico. También aumentan, por lo general, la sensación de saciedad.

CONCEPTO DE CARGA GLUCÉMICA

El índice glucémico se calcula para la ingesta de 50 g de hidratos de carbono y, por tanto, el efecto posprandial puede variar significativamente al modificar la dosis de hidratos de carbono ingerida. Para solucionar este problema, en 1997, un grupo de investigadores de la Universidad de Harvard, dirigidos por Salmerón, definió un nuevo concepto, la *carga glucémica*. Mediante la carga glucémica se estima el impacto que ocasionaría la ingesta de una determinada porción de alimento. Se calcula con la siguiente fórmula:

Carga glucémica =
Índice glucémico x Hidratos de carbono contenidos en una porción de alimentos / 100

Por ejemplo, si una taza (250 cm^3) de leche descremada, que contiene 12,5 g de carbohidratos, tiene un índice glucémico de 37, la carga glucémica sería:

Carga glucémica = 37 x 12,5 / 100 = 4,6

Se ha establecido que las porciones de alimento en cuanto a su carga glucémica se clasifican del siguiente modo[9]:

- *Baja:* 10 o menos.
- *Media:* 11-19.
- *Alta:* 20 o más.

En la **tabla 5-1** pueden consultarse la carga glucémica de alimentos de uso habitual y su correspondiente porción de referencia, distribuidos por grupos de alimentos.

Tienen baja carga glucémica los siguientes alimentos: tortilla de maíz, calabaza hervida, banana/plátano verde, zanahoria hervida y legumbres cocidas.

Entre las frutas: mango, naranja, duraznos/melocotones en conserva, manzana, ciruela; también las leches y el yogur natural, entre otros.

El concepto de carga glucémica puede utilizarse como un buen indicador de las necesidades de insulina.

Originariamente, tanto el índice glucémico como la carga glucémica tenían gran importancia en pacientes diabéticos para la selección de los alimentos de su dieta habitual, pero en la medida que los efectos de la resistencia y sensibilidad a la insulina se han extendido a otras enfermedades crónicas, como la obesidad y el cáncer, adquieren también relevancia en la selección de una dieta saludable para la población general, para la reducción del riesgo de cáncer y las enfermedades cardiovasculares.

ESTRATEGIAS PARA DISMINUIR EL ÍNDICE GLUCÉMICO Y POR ENDE LA CARGA GLUCÉMICA

La ingestión de hidratos de carbono con alto índice glucémico y carga glucémica incrementa la respuesta glucémica e insulínica y, en consecuencia, altera la proliferación celular y la apoptosis[10]. Esta situación sería uno de los factores por los cuales mujeres posmenopáusicas de varios países latinoamericanos con dietas de alta carga glucémica tendrían mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama[11]. Otros estudios lo asocian también con cáncer de colon[9]. Varias investigaciones han constatado que existe relación entre el índice glucémico, la carga glucémica y diversas patologías, como sobrepeso, obesidad, diabetes y algunos tipos de cáncer. En efecto, se ha comunicado que dietas con altos índice glucémico y carga glucémica podrían aumentar el riesgo de cáncer de mama, de colon y recto y de endometrio[12]. Sin embargo, se requieren más investigaciones al respecto, ya que las evidencias no son aún concluyentes.

Para reducir la exposición a alimentos con altos índice glucémico y carga glucémica es aconsejable lo siguiente:

- Cocinar las papas/patatas con piel, el tiempo justo y evitar consumirlas en forma de puré.
- Utilizar preferentemente arroz integral o variedad Basmati y cocinarlo *al dente*, al igual que las pastas.
- Consumir productos de panificación integrales.
- En caso de utilizar cereales para el desayuno, procurar que sean ricos en fibra.
- Consumir, si es posible, las frutas con piel.
- Los zumos de frutas con menor índice glucémico son los de melocotón/durazno, de manzana y naranja.

RESUMEN

- El concepto de índice glucémico plantea una nueva forma de entender el efecto fisiológico de los hidratos de carbono.
- A pesar de su gran utilidad en relación con el tratamiento de patologías específicas, como la diabetes mellitus, en la actualidad su aplicación es cada vez más importante, tanto en la prevención como en el tratamiento dietético de numerosas patologías.
- No obstante, el índice glucémico plantea una serie de dudas acerca de su aplicabilidad, ya que la gran multitud de factores que influyen sobre él constituyen un obstáculo para su uso de forma generalizada.
- Efectivamente, los alimentos no son fármacos con una composición establecida. Por el contrario, los alimentos son complejos en su composición y heterogéneos, pues influyen sobre ellos factores como la variedad, el grado de maduración o el proceso culinario o industrial al cual se los somete, entre otros.
- Además, existen factores propios de cada individuo que afectan también al valor de índice glucémico y carga glucémica resultante.
- Solamente una mayor investigación sobre los alimentos, su índice glucémico y carga glucémica y sus efectos sobre la salud dará lugar al conocimiento de la importancia real del concepto de índice glucémico en la alimentación humana.

Nota: Para mayor información sobre el índice glucémico y la carga glucémica, incluyendo la categorización de los alimentos, se puede consultar: http://www.glycemicindex.com/.
La lista completa del índice glucémico y la carga glucémica de 750 alimentos se muestran en el artículo «International tables of glycemic index and glycemic load values: 2002» de Foster-Powell[5].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aballay LR, Eynard AR, Díaz MP, Navarro A, Muñoz SE. Overweight and obesity: their relationship to metabolic sydrome, cardiovascular disease and cancer in South America. Nutrition Reviews. 2013; 71: 168-79.
2. Atkinson FS, Foster-Powell K, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values: 2008. Diabetes Care. 2008; 31: 2281-3.
3. Foster-Powell K, Holt SHA, Brand-Miller JC. International tables of glycemic index and glycemic load values, 2002. Am J Clin Nutr. 2002; 76: 5-56.
4. Torres y Torres N, Palacios-González B, Nonge-López L, Tovar-Palacio A. Índice glicémico, índice insulinémico y carga glicémica de bebidas de soya con un contenido bajo y alto en hidratos de carbono. Rev Inv Clin. 2006; 58: 487-97.
5. Brand Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care. 2003; 26: 2261-7.
6. Miller Jones J. Contradictions and challenges. A look at the glycemic index. Wheat Foods Council. 2002: October 1-12.
7. Sadler M. Food, glycaemic response and health. ILSI Europe Concise Monograph Series. International Life Sciences Institute (ILSI-Europe). Belgium; 2011.
8. FAO/WHO. Carbohydrates in human nutrition. Report of a joint FAO/WHO expert consultation. Rome 1997. FAO Food Nutr Pap. 1998; 66.
9. Arteaga Llona A. Índice glucémico, una controversia actual. Nutr Hosp. 2006; 21: 55-60.
10. Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. Lancet Oncol. 2005; 6: 103-11.
11. Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Lewis S, Gómez-Dantés H, López-Carrillo L. Dieta y cáncer de mama en latinoamérica. Salud Pública Mex. 2009; 51: 181-90.
12. Choi Y, Giovannucci E, Lee JE. Glycaemic index and glycaemic load in relation to risk of diabetes-related cancers: a meta-analysis. Br J Nut. 2012; 108: 1934-47.

6

Patrones de dieta

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Qué es un patrón de dieta?**
- **¿Cuáles son los distintos modelos de patrones de dieta?**
- **¿Qué ventajas y limitaciones tiene cada uno de ellos?**

PATRONES DE DIETA

En toda su historia, el ser humano ha estado interesado por los efectos de los alimentos sobre la salud o la enfermedad, aunque el foco siempre ha estado sobre alimentos individuales. Actualmente este enfoque se cuestiona en parte porque se considera una estrategia reduccionista. Los seres humanos no consumen en realidad alimentos aislados, sino que consumen «comidas» que son una combinación de alimentos. Hay numerosas evidencias que demuestran que esa combinación puede presentar interacciones con importantes consecuencias. Por ejemplo, se sabe que la absorción del licopeno, un carotenoide del tomate, es mayor cuando el tomate se ingiere cocinado con aceite, o que la absorción de hierro es mayor en presencia de la vitamina C.

En 1981 se publicó uno de los primeros estudios[1] que aplicó un modelo de patrón de ingesta (de análisis factorial) para describir la alimentación de una población. Más de 20 años después, un epidemiólogo del Departamento de Nutrición de la *Harvard School of Public Health* (Estados Unidos)[2], publicó una de las primeras revisiones sistemáticas sobre los diferentes modelos de patrones de dieta, en la que distinguió dos modelos completamente diferentes: los modelos que denominó *a priori*, entre los que se incluyen los índices de dieta saludable, que se definen teóricamente antes del análisis de los datos, y los modelos que denominó *a posteriori*, porque se derivan del análisis estadístico de los datos, entre los que se encuentran el análisis factorial y el análisis por grupos.

En la epidemiología nutricional se ha producido un cambio importante, ya que la estrategia de análisis enfocada a un simple alimento o nutriente se combina hoy con un modelo que analiza el patrón de dieta o combinación habitual de alimentos. Posteriormente se analizarán las ventajas e inconvenientes de cada uno de los modelos, pero es preciso reconocer que el análisis de un patrón de dieta tiene múltiples ventajas, entre las cuales cabe mencionar que la combinación de alimentos es biológicamente más relevante para la etiología del cáncer, permite capturar posibles sinergias entre alimentos y entre nutrientes, puede medir el efecto combinado de alimentos, cuyos efectos individuales podrían ser no detectables, y

permite controlar los efectos de colinealidad (cuando dos alimentos están estrechamente relacionados entre sí es difícil medir sus efectos individuales). Hay que tener en cuenta un beneficio considerable desde el punto de vista de la salud pública y de las recomendaciones alimentarias. Para la población (al menos en España) puede ser más fácil de entender, interpretar y aplicar un mensaje de promoción del patrón de la dieta mediterránea que un mensaje individual sobre cada uno de sus nueve componentes alimentarios. Los patrones de dieta se utilizan para medir la asociación entre la exposición alimentaria y las enfermedades como el cáncer, aunque también se pueden usar para medir la asociación de un patrón con unos biomarcadores o como variable de ajuste (cuando se desea controlar el efecto de la dieta al estudiar otro tipo de exposición).

PATRONES DERIVADOS ESTADÍSTICAMENTE DE LOS DATOS

Los modelos de análisis factorial y de análisis por grupos pueden consultarse en detalle en cualquier libro de estadística, de modo que se ofrece en estas líneas un resumen de algunas de sus características principales y limitaciones en sus aplicaciones al estudio de los patrones de dieta y su relación con la enfermedad. En el año 2004 se publicó una revisión completa[3]. Una de sus principales limitaciones es que se generan patrones obtenidos del análisis de los datos de consumo basados en datos empíricos, sin una hipótesis científica previa, y por ello no representan necesariamente un patrón óptimo de ingesta[4]. En este sentido, es posible que el patrón de correlación incluya alimentos que pueden tener un efecto sobre el cáncer y alimentos que no lo tienen o que tienen efectos contrarios.

Otra de las limitaciones es la denominación del patrón y su comparabilidad con los resultados de otros estudios. Así, se ha dado la situación de que en dos estudios diferentes se ha definido con la misma denominación de patrón saludable uno en el que se encuentra una alta correlación del consumo de vegetales, frutas, pescado, cereales enteros y productos lácteos bajos en grasas, mientras que el otro patrón, definido también como patrón saludable, presentaba una alta correlación de pan integral (negro), leche descremada, frutas y alcohol. De modo que patrones definidos con el mismo nombre en el análisis por grupos o factorial podrían tener un efecto diferente.

Análisis factorial

Trata de encontrar, mediante el análisis estadístico, los alimentos o nutrientes que están más correlacionados entre sí. Es decir, agrega alimentos o nutrientes específicos que están muy correlacionados unos con otros en la base de datos del estudio. A partir de esta agrupación de uno o varios grupos de alimentos o nutrientes (patrones) se evalúa su relación con la enfermedad de interés.

Esta metodología requiere una serie de decisiones que pueden ser subjetivas y, por ello, arbitrarias. Por ejemplo, el agrupar todas las frutas o separar las frutas cítricas de otro tipo de fruta puede derivar en que acaben perteneciendo a patrones diferentes. Lo mismo sucede cuando se ajusta o no por la ingesta energética total. Otro problema es el método de rotación que se utilice, la definición del número de factores que serán extraídos y la denominación que se le dará al patrón obtenido.

Análisis por grupos

Trata de encontrar individuos que comparten una ingesta similar (un mismo patrón), a diferencia del análisis factorial, que trata de hallar alimentos correlacionados. Para ello, agrega individuos en subgrupos con una dieta relativamente similar que puede estar basada en la frecuencia de alimentos o nutrientes consumidos, en el porcentaje de calorías aportadas por cada alimento, en el promedio de gramos o cantidad de ingesta o en la combinación de datos alimentarios con medidas bioquímicas.

Los patrones de dieta derivados del análisis de los datos de ingesta, como el análisis factorial y el análisis por grupos, generan patrones basados en datos empíricos sin una hipótesis científica previa. El análisis factorial intenta encontrar alimentos correlacionados, mientras que el análisis por grupos intenta encontrar individuos con una dieta similar. No necesariamente representan un patrón de salud óptimo. Patrones con una composición muy distinta pueden tener la misma denominación.

PATRONES DEFINIDOS POR EVIDENCIAS PREVIAS

Comprende los denominados patrones basados en recomendaciones o guías alimentarias, es decir, basados en conocimientos científicos, denominados en general como índice cualitativo de dieta o índices de dieta saludable, y el patrón de dieta mediterránea, que es un patrón basado en hábitos culturales de ingesta.

Índices de dieta saludable

Estos índices miden el grado en que la dieta de los individuos se adhiere a recomendaciones alimentarias específicas basadas, en general, en las guías de las sociedades científicas de nutrición, que se elaboran a partir de la revisión del conocimiento científico disponible. Éstas tienen su origen en Estados Unidos, donde se utilizan habitualmente.

Se han descrito más de 20 índices diferentes de dieta saludable[5,6], de los cuales tres son los más utilizados: el índice de dieta de calidad (*diet quality index*), el índice de ingesta saludable (*healthy eating index*) y el indicador de dieta saludable (*healthy diet indicator*). Difieren entre sí en muchos aspectos, entre ellos el número y tipo de ítems alimentarios que incluyen, los valores cuantitativos de ingesta que se recomiendan para cada ítem imprescindibles para construir un índice y medir la adhesión, así como en el método utilizado para elaborar el índice.

Los diversos modelos incluyen, en general, tanto alimentos como nutrientes. Hay diversas cuestiones y decisiones claves que pueden ser arbitrarias. Dentro de los alimentos hay que definir grupos, como por ejemplo vegetales, pero también subgrupos, como vegetales de hoja y componentes individuales (por ejemplo, ¿se excluyen o no las patatas/papas?). Dentro de los nutrientes, hay macronutrientes y micronutrientes, entre los cuales pueden estar los ácidos grasos saturados, monoinsaturados o poliinsaturados, o la razón entre ellos, con decisiones sobre identificar o no los ácidos grasos tipo trans. Asimismo, hay variaciones con respecto a los minerales (la mayoría de los índices incluyen el sodio, el hierro y el calcio) y las vitaminas (pocos índices las incluyen y, en caso de que lo hagan, sólo tiene cabida la vitamina C).

Patrón de dieta mediterránea

La dieta de estilo mediterráneo se refiere a un conjunto de alimentos típicos que conforman una dieta tradicionalmente seguida (al menos en los inicios de la década de 1960) por poblaciones que habitaban las zonas próximas al mar Mediterráneo, en países del sur de Europa, y que se caracterizan además por ser zonas de cultivo del olivo. Se caracteriza por un alto consumo de frutas, vegetales, legumbres, cereales, aceite de oliva como principal fuente de lípidos, moderado consumo de vino durante las comidas y moderado o bajo consumo de carne y productos lácteos. Hay variaciones en su práctica, porque el patrón no es exactamente igual en todas las regiones y países del Mediterráneo, y por ello hay algunas diferencias en la descripción, y quizás una de las más relevantes es incluir o no un alto consumo de pescados. Es importante tener en cuenta que el patrón de dieta mediterránea no representa sólo un patrón de dieta, sino una cultura, una historia y un estilo de vida propios de esas poblaciones[7]. Este patrón se considera uno de los patrones más saludables del mundo por sus efectos

positivos en relación con las enfermedades cardiovasculares, la diabetes, el envejecimiento, la obesidad y, como se verá en el capítulo 12, por su potencial efecto protector frente al cáncer.

El índice de dieta mediterránea mide el grado de adhesión de una población a la dieta mediterránea típica y tradicional

La descripción de la dieta mediterránea ha dado lugar a una pirámide con recomendaciones que, desde Grecia, ha sido adaptada, con algunas variaciones, a España[8], Italia, otros países de Europa e incluso de Asia y América. Éstas incluyen (**Fig. 6-1**) la de alimentos que se consumen o deben consumirse diariamente, semanalmente o mensualmente. Entre los alimentos que se deben consumir diariamente están 1 a 2 raciones de cereales y derivados integrales (pan, pasta, arroz o cuscús); 1 a 2 raciones de fruta; 2 o más raciones de hortalizas (incluyendo verduras de hoja verde); 1 a 2 raciones de frutos secos, semillas o aceitunas, hierbas, especies, ajo y cebolla, y 2 raciones de productos lácteos (preferentemente bajos en grasas), aceite de oliva, vino con moderación y actividad física diaria. Entre las recomendaciones de consumo semanal, se incluyen 2 raciones de pescado; 2 raciones de carne blanca (aves); 3 raciones de huevos y patatas; menos de 2 raciones de carne roja y 1 ración de carnes procesadas; más de 2 raciones de legumbres, y menos de 2 raciones de dulces. Se recomienda consumir productos estacionales, tradicionales, especialmente de producción local y respetuosos con el medio ambiente.

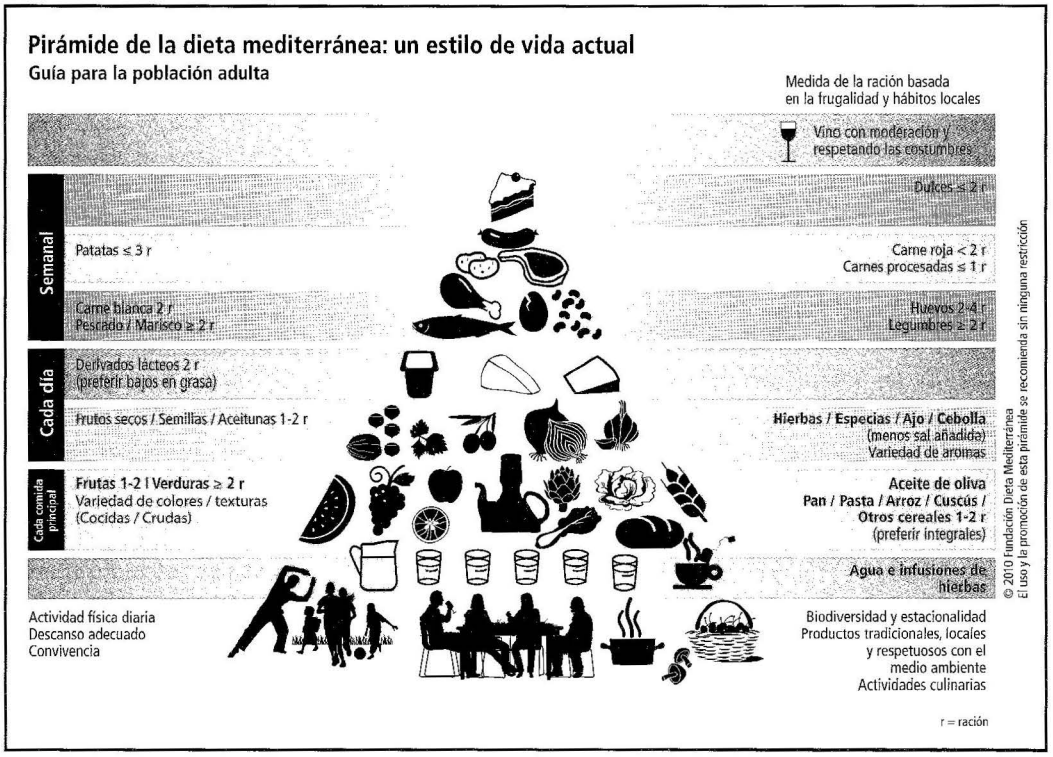

Figura 6-1. Pirámide de la dieta mediterránea. ©2010 Fundación Dieta Mediterránea (el uso y la promoción de esta pirámide se recomiendan sin ninguna restricción).

Para evaluar el efecto simultáneo del patrón de dieta mediterránea se ha desarrollado un *índice de adhesión* a esta dieta que incluye sus diversos componentes. Se otorga una puntuación a cada componente y se suma el índice final de adhesión de cada individuo. Existen diversas modalidades de índice, que presentan algunas variaciones en determinados componentes desarrollados por diversos autores[9]. Una de las diferencias más relevantes es que en el índice original, en lugar de incluir el consumo de aceite de oliva, se incluyó la razón entre el consumo de aceites monoinsaturados (el ácido oleico del aceite de oliva es uno de los más importantes) y aceites saturados. Se hizo para poder aplicar el índice a países con muy bajo consumo de aceite de oliva. Sin embargo, esto presenta una limitación importante, dado que hay múltiples fuentes de ácido oleico, y en algunos países con muy bajo consumo de aceite de oliva (como, por ejemplo, Estados Unidos) las hamburguesas son una de las principales fuentes de ácido oleico.

El que ha desarrollado nuestro grupo (EPIC del ICO) (**Fig. 6-2**) y se ha aplicado en diversos estudios[10], sí contiene el aceite de oliva. Se calcula el índice con nueve componentes, seis de ellos corresponden a hortalizas (excluyendo las patatas), frutas y frutos secos, cereales, legumbres, pescado (fresco y congelado, excluyendo mariscos y pescados conservados en sal o ahumados) y aceite de oliva, que son alimentos o grupos de alimentos que por definición tienen un alto consumo en la dieta mediterránea. Dos componentes (carne total y productos lácteos) son alimentos de bajo consumo en la dieta mediterránea. Finalmente, se incluye el alcohol, que figura en todos los modelos, aunque es el vino el que forma parte de la dieta mediterránea tradicional, con un consumo moderado.

Para calcular el índice de adhesión, lo primero que se hace es analizar la distribución del consumo en la población de estudio para cada uno de esos nueve componentes y estimar los terciles (el nivel de consumo que divide la población en cada tercio) de la distribución de cada uno de los componentes en esa población. Una vez definidos los terciles, se analiza en qué tercil está cada individuo del estudio y se le asigna la puntuación que le corresponda.

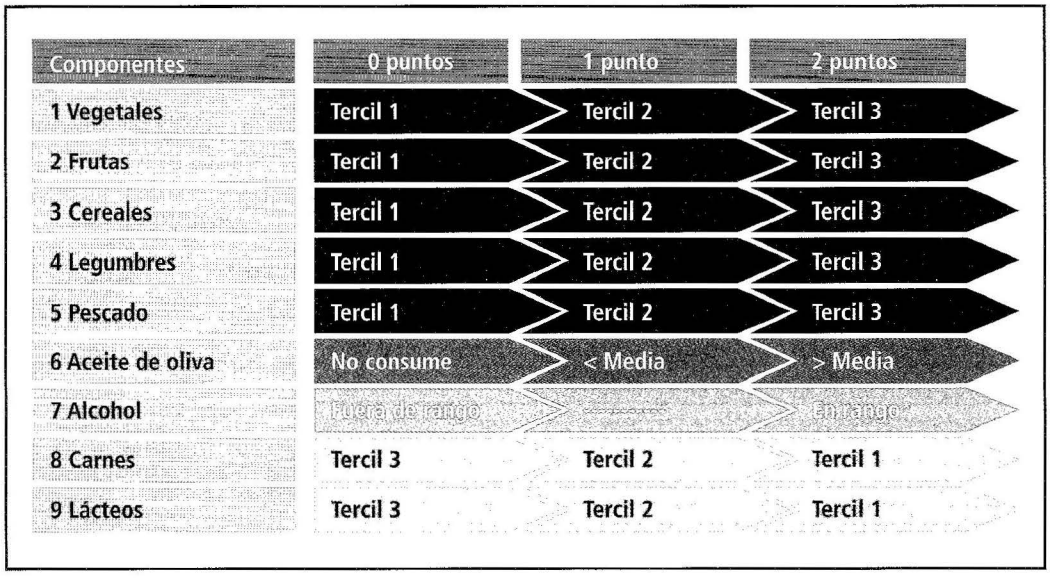

Figura 6-2. Índice de la dieta mediterránea. Puntuación del índice de ingesta según la distribución del consumo en terciles. *Alcohol: dentro de rango varones ≥ 10 g a < 50 g, y mujeres ≥ 5 g a < 25 g etanol/día.

Para los seis primeros componentes, estar en el tercil más alto representa recibir 2 puntos por cada uno de los componentes, pertenecer al tercil medio significa recibir 1 punto y estar en el tercil más bajo de consumo, 0 puntos. Para los dos componentes de bajo consumo en la dieta mediterránea tradicional, la asignación de puntos es inversa. Estar en el tercil más bajo de consumo corresponden 2 puntos, estar en el medio 1 punto y estar en el más alto 0 puntos (es decir, se penaliza el consumo alto). En relación con el consumo de alcohol, en la mayoría de modelos de índice se define como consumo moderado entre 5 y 25 g de etanol al día en las mujeres, y entre 10 y 50 g al día en los varones. Al consumo dentro de ese rango corresponden 2 puntos, y fuera de ese rango 0 puntos. Cada individuo puede obtener, en función de este tipo de índice, una puntuación que puede ir de 18 puntos (máxima adhesión a la dieta mediterránea) a 0 puntos (nula adhesión a esta dieta).

Como es de esperar, cuando se aplica este índice a distintos países de Europa[9], la puntuación media más alta se registra en Grecia (13,4), seguida de Italia (12,1) y España (10,4), mientras que en los países del norte de Europa, como Suecia (5,3) y Holanda (6,8), se constata la puntuación más baja, que indica la escasa adhesión a la dieta mediterránea.

Usar un índice tiene ventajas, pero también algunas limitaciones. Una de las principales ventajas es que permite capturar las sinergias biológicas de los diversos componentes, es decir, se analiza el efecto simultáneo del consumo de sus nueve componentes, en lugar del efecto aislado individual de cada uno. Permite superar los problemas de colinealidad que se producen cuando el consumo de dos alimentos está estrechamente relacionado entre sí, y es por ello muy difícil separar sus efectos individuales. Permite, además, combinar el efecto de componentes alimentarios, cuyo débil efecto sobre la salud puede pasar desapercibido individualmente, pero que adquieren importancia en presencia e interacción con otros alimentos componentes del patrón.

Entre las limitaciones, hay que señalar en primer lugar que incluye componentes que son típicos de la dieta mediterránea, pero que pueden tener un efecto biológico muy distinto frente al cáncer, y a los que, sin embargo, otorgamos la misma puntuación en el índice. Hay evidencias claras que muestran, por ejemplo, que las legumbres podrían tener un efecto sólo en algún tipo de cáncer, como los hormonodependientes (por su contenido en isoflavonas), pero no en otros. Los cereales incluyen tanto los integrales como los refinados, pero su efecto, en función de su contenido en fibras y otros compuestos, puede ser distinto. En cuanto a los lácteos, se consideran tanto los de alto como los de bajo contenido en grasa. Incluye el consumo moderado de alcohol, que es beneficioso para prevenir las enfermedades coronarias, pero no hay en cambio ninguna evidencia de que sea beneficioso para el cáncer.

Sin embargo, de lo que se trata es de medir la adhesión al patrón de dieta mediterránea tradicional, tal como es, y no en relación con una dieta ideal saludable basada en la evidencia científica, que podría ser incluso diferente para cada tumor. Por otro lado, los terciles para determinar la puntuación (o las medias utilizadas por otros autores) provienen de las observadas en la población, y no de los valores recomendados de ingesta, que se supone que se establecen según el efecto biológico producido a determinada dosis. Finalmente, los resultados del índice aplicados en distintas poblaciones en diversos estudios no son completamente comparables, porque los terciles (o medias) que definen las puntuaciones que se otorgan son distintos en ellas. De modo que un nivel de consumo de un tercil bajo en un país para un determinado componente, podría corresponder a un tercil alto en otro país.

Para evaluar el efecto de la adhesión a la dieta mediterránea sobre el cáncer se usa un índice con nueve componentes, seis de alto consumo (frutas, vegetales, cereales, pescados, legumbres y aceite de oliva), dos de bajo consumo (carnes y

lácteos) y alcohol. El índice permite capturar las sinergias biológicas de los diversos componentes, superar los problemas de colinealidad y combinar el efecto de componentes cuyo débil efecto sobre la salud puede pasar desapercibido individualmente. Pero incluye componentes a los que otorgamos una misma puntuación, aunque pueden tener un efecto biológico muy distinto. Incluye el consumo moderado de alcohol, aunque no hay ninguna evidencia de que sea beneficioso para el cáncer. Los terciles representan la distribución observada en la población, y no los valores recomendados de ingesta. Los resultados del índice aplicados en distintas poblaciones no son completamente comparables.

■

Tendencias en la adhesión al patrón de dieta mediterránea

Uno de los mayores desafíos actuales de la situación nutricional de la población en España y otros países mediterráneos europeos es la negativa tendencia al abandono de la dieta mediterránea y la sustitución por una dieta más occidentalizada[11]. Teniendo en cuenta la disponibilidad de alimentos según datos de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO) para el período 1961-2001[12], se puede comprobar que en España, si bien hay una tendencia creciente respecto al consumo de frutas, ha habido una ligera reducción en el consumo de las hortalizas, así como un fuerte decrecimiento en los cereales y el vino. Por el contrario, ha habido un ligero aumento en el aceite de oliva, la leche y los productos lácteos, el pescado y los frutos de mar, los licores y la cerveza y un fuerte aumento del consumo de carne. Globalmente, las calorías provenientes de alimentos de origen animal se han duplicado en este período en España. Tendencias negativas similares se observan, asimismo, en Grecia e Italia. Cuando a escala mundial se valoran las tendencias entre 1961-1965 y 2000-2003[11] utilizando un índice que representa la razón entre las calorías provenientes de alimentos que son componentes típicos de la dieta mediterránea respecto a los que no lo son, se puede comprobar que, mientras hay países como el Reino Unido, Suecia o Dinamarca que han mejorado ligeramente su dieta, España y Grecia son los que más han empeorado relativamente.

Estos datos son preocupantes, y está claro que el abandono del patrón de la dieta mediterránea puede ser uno de los factores asociados al aumento de la incidencia de algunos tipos de cáncer en el sur de Europa y puede tener consecuencias mucho más negativas en el futuro, no sólo en relación con el cáncer, sino también con otras enfermedades cardiovasculares, la diabetes y la obesidad. Hay datos que muestran un progresivo abandono de la dieta mediterránea en la población española, con consecuencias negativas para el riesgo de cáncer y otras enfermedades crónicas, se requieren por ello más y mejores medidas para la promoción de una dieta saludable como la mediterránea.

RESUMEN

- Los seres humanos no consumen alimentos aislados, sino que consumen «comidas» que representan una combinación de alimentos y que constituyen unos determinados patrones de alimentación.
- Los patrones de ingesta se clasifican por su metodología en patrones definidos previamente

dieta mediterránea) o por patrones que se derivan del análisis estadístico de los datos (como el análisis factorial y el análisis por grupos).

- Los modelos que se derivan del análisis estadístico de los datos son empíricos y no están respaldados por una hipótesis científica previa. No representan necesariamente un patrón óptimo de ingesta.
- Los índices de dieta saludable miden el grado en que la dieta de los individuos se adapta a las recomendaciones alimentarias basadas en guías alimentarias que se sustentan en el conocimiento científico.
- El índice de dieta mediterránea mide el grado de adhesión de una población a la dieta mediterránea típica y tradicional.
- Estos patrones permiten capturar las sinergias biológicas de alimentos y nutrientes y combinar el efecto de alimentos cuyo efecto débil puede pasar desapercibido individualmente.
- Incluye componentes a los que se les asigna una misma puntuación, aunque su efecto puede ser distinto.
- Los resultados del índice de dieta mediterránea obtenidos en diversas poblaciones no son completamente comparables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schwerin HS, Stanton JL, Riley AM Jr, Schaefer AE, Leveille GA, Elliott JG, et al. Food eating patterns and health: a reexamination of the Ten-State and HANES I surveys. Am J Clin Nutr. 1981; 34: 568-80.
2. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. Curr Opin Lipidol. 2002; 13: 3-9.
3. Newby PK, Tucker KL. Empirically derived eating patterns using factor or cluster analysis: a review. Nutr Rev. 2004; 62: 177-203.
4. Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? Am J Clin Nutr. 2001; 73: 1-2.
5. Waijers PM, Feskens EJ, Ocké MC. A critical review of predefined diet quality scores. Br J Nutr. 2007; 97: 219-31.
6. Wirt A, Collins CE. Diet quality: what is it and does it matter? Public Health Nutr. 2009; 12: 2473-92.
7. Trichopoulou A, Lagiou P. Healthy traditional Mediterranean diet: an expression of culture, history, and lifestyle. Nutr Rev. 1997; 55 (11 Pt 1): 383-9.
8. Fundación Dieta Mediterránea. Barcelona. Disponible en: www.dietamediterranea.com.
9. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. Public Health Nutr. 2006; 9: 132-46.
10. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. Am J Clin Nutr. 2010; 91: 381-90.
11. Da Silva R, Bach-Faig A, Raidó Quintana B, Buckland G, Vaz de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961-1965 and 2000-2003. Public Health Nutr. 2009; 12: 1676-84.
12. García-Closas R, Berenguer A, González CA. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. Public Health Nutr. 2006; 9: 53-60.

7

Potenciales carcinógenos de la dieta

A. Agudo Trigueros

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Cuáles son los principales potenciales carcinógenos de la dieta?**
- **¿Cuáles son sus posibles mecanismos de acción?**
- **¿Qué evidencias existen de su efecto en estudios de laboratorio y en humanos?**

POTENCIALES CARCINÓGENOS DE LA DIETA. ASPECTOS GENERALES

La dieta está integrada por un amplio grupo de componentes, que incluye sustancias que podrían favorecer o proteger de la aparición de tumores. De hecho, el efecto más importante de la dieta sobre la incidencia de cáncer quizá se deba a la capacidad de ciertos componentes de las frutas y verduras de inhibir o reducir el proceso carcinogénico; es decir, que una dieta equilibrada y saludable constituye principalmente una fuente de factores protectores. Sin embargo, la dieta habitual puede incluir sustancias que incrementen el riesgo de cáncer, habitualmente calificadas de modo genérico como carcinógenos[1] (**Tabla 7-1**).

En general, se trata de sustancias inicialmente no presentes en el alimento, que se forman durante el proceso de elaboración o preparación del mismo, o bien compuestos ajenos a los alimentos que se incorporan a ellos como contaminantes o aditivos. Algunas de estas sustancias se deben a los procesos de conservación. Por otra parte, los alimentos pueden actuar como vehículo de entrada al organismo de una serie de contaminantes ambientales que se incorporan a ellos por diversas circunstancias (infecciones micóticas, fertilizantes, insecticidas o herbicidas usados en agricultura, fármacos aplicados en la cría del ganado, incluyendo hormonas anabolizantes). Finalmente, se han considerado los compuestos formados durante el proceso de cocción de alimentos, ya que la preparación de ciertos alimentos a elevadas temperaturas provoca la formación de diversos compuestos con capacidad mutagénica.

Durante el proceso de elaboración, preparación o conservación del alimento se forman determinadas sustancias o compuestos, inicialmente no presentes en éste, que se incorporan a los alimentos como contaminantes o aditivos.

En general, son compuestos que se han catalogado como carcinógenos en estudios experimentales y modelos animales, pero para los que en muchos casos no hay evidencias suficientes de sus efectos a bajas dosis en poblaciones humanas. En el presente capítulo sólo se analizarán de for-

Tabla 7-1. Potenciales cancerígenos de la dieta
Compuestos contaminantes de los alimentos
• Aflatoxinas • Arsénico
Compuestos que contaminan el ambiente y se incorporan a la cadena alimentaria
• Dioxinas • Dibenzofuranos • Policlorobifenilos
Compuestos que contaminan el ambiente pero también pueden formarse durante el proceso de cocción
• Hidrocarburos policíclicos aromáticos (benzopireno)
Productos naturales del suelo o que se forman durante el proceso de conservación de los alimentos
• Nitratos • Nitritos • Nitrosaminas y nitrosamidas
Productos que se forman durante el proceso de cocción
• Aminas heterocíclicas • Acrilamida

ma específica aquellos compuestos que han sido declarados con evidencia clara de carcinogenicidad en poblaciones humanas o aquéllos en los que el grado de evidencia es muy probable. Por otra parte, puesto que la población puede estar expuesta a muchos de estos compuestos a partir de diversas fuentes, se incluyen sólo aquéllos en los que la dieta es la principal fuente de exposición de la población general. Por ejemplo, no se incluyen sustancias o compuestos anabolizantes utilizados en la ganadería, como estrógenos, a pesar de que éstos son reconocidos carcinógenos.

MICOTOXINAS

Las micotoxinas son un amplio grupo de toxinas producidas por hongos que contaminan los alimentos. Aunque los hongos son destruidos por la cocción, las toxinas producidas por ellos generalmente se conservan en el alimento. Los principales alimentos contaminados por micotoxinas son los cereales, como maíz, trigo, arroz y avena, así como cacahuetes y otros frutos secos y algunas leguminosas[2,3]. Secundariamente, el consumo por el ganado de pienso (forraje) contaminado puede llevar a la exposición a micotoxinas o sus metabolitos en poblaciones humanas a través del consumo de su leche. Los mayores problemas de salud debidos a las micotoxinas suelen darse en zonas de clima cálido y húmedo, donde hay una mayor posibilidad de infección por hongos de alimentos como los cereales, que constituyen la base de la alimentación en esas áreas, especialmente en África, China y el sudeste asiático.

La principal familia de toxinas importantes para la salud humana son las aflatoxinas, producidas fundamentalmente por diversas especies de *Aspergillus*; así, *A. flavus*, el más importante, produce las aflatoxinas B1 y B2 (AFB1 y AFB2, respectivamente); *A. parasiticus* produce tanto aflatoxinas B como G1 y G2; las aflatoxinas M1 y M2, metabolitos de AFB1

y AFB2, pueden encontrarse en la leche. Las especies *A. ochraceus* y *Penicillium verrucosum* producen ocrotoxina A, y diversas especies de *Fusarium* (por ejemplo, *F. moniliforme*), que infectan sobre todo el maíz, producen fumonisinas B1, B2 y C[4]. La ingesta diaria estimada de aflatoxinas (B1, B2, G1 y G2) por kilogramo de peso varía entre 0,93-2,4 ng en Europa, 1,5-180 ng en África, 0,3-53 ng en Asia y es aproximadamente de 2,7 ng en América del norte[3].

Las aflatoxinas, toxinas producidas por hongos que pueden contaminar los cereales y los frutos secos, son una causa reconocida de cáncer de hígado.

Respecto al posible efecto carcinógeno de las micotoxinas, la aflatoxina es considerada por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) como un carcinógeno para el hombre (grupo 1), mientras que la ocrotoxina A y la fumonisina B1 se consideran sólo como posibles carcinógenos (grupo 2B)[4,5].

La consideración de la aflatoxina como carcinógeno se debe al riesgo asociado de carcinoma hepatocelular. Diversos estudios de cohorte que midieron biomarcadores específicos de dichos compuestos en China y Taiwán han constatado un incremento significativo del riesgo de carcinoma hepatocelular asociado a niveles elevados de aflatoxina[6-8]. Dicho efecto es independiente de la exposición a la infección por virus de la hepatitis B, aunque cuando la infección está presente hay una interacción significativa entre ambos factores.

Las evidencias experimentales que apoyan esta relación causal son sobre todo referentes a la AFB1[9]. La AFB1 se metaboliza predominantemente en el hígado a AFB1-8.9-exo-epóxido, capaz de formar aductos al ADN de AFB1-N7-guanina. Dichos aductos producen una mutación G→T, con localización específica en el codón 249 del gen supresor *TP53*. También hay evidencia experimental suficiente para AFG1 y AFM1, pero es limitada para AFB2.

ARSÉNICO

Diversas organizaciones y agencias evaluadoras han reconocido que el arsénico inorgánico es un carcinógeno para los seres humanos[10-12], además de ser el causante de otros problemas de salud. La exposición humana a arsénico inorgánico se produce sobre todo a partir de la contaminación de las aguas superficiales que se utilizan para el consumo humano, así como del arsénico contenido en los alimentos preparados o cultivados con agua contaminada. La contaminación del agua por arsénico obedece sobre todo a actividades naturales de tipo geológico, aunque una parte de la contaminación puede deberse a actividades humanas. Se encuentran concentraciones elevadas de arsénico en el agua de diversas áreas geográficas: India (especialmente Bangladesh), sudeste de Asia (China y Taiwán), Latinoamérica (Argentina, Chile y México) y otras áreas de América del norte. En estas zonas son frecuentes las concentraciones entre 10 y 200 μg/L, aunque en muchos casos son superiores a 200 μg/L (10 μg/L es el máximo límite tolerable establecido por la Organización Mundial de la Salud[12]).

La exposición a arsénico inorgánico se produce sobre todo a partir del consumo de agua contaminada y de los alimentos contaminados por esa agua.

La exposición al arsénico puede inducir cáncer de pulmón. La evidencia disponible proviene de algunos estudios de cohorte, realizados especialmente en Taiwán y Japón, de casos y controles, y sobre todo de diversos estudios ecológicos[11-13]. La comparación de grupos de población que consumen agua contaminada, así como la comparación de quienes consumen agua con niveles elevados respecto a los de niveles bajos de concentración de arsénico, estimó que el riesgo de cáncer de pulmón se multiplica aproximadamente por tres. Por otra parte, en estudios ecológicos se observa una clara correlación entre el

riesgo de cáncer de pulmón y concentraciones crecientes de arsénico en el agua. Además de los diversos mecanismos biológicos que podrían explicar el efecto carcinogénico del arsénico en general, se ha observado la inducción de cáncer de pulmón mediante arsénico en el agua en experimentación animal.

Basándose en estudios similares[10,11], se considera que hay evidencias suficientes de que los compuestos de arsénico inorgánico incorporados en la dieta, especialmente mediante el agua de consumo, causan cáncer de la vejiga urinaria y de la piel. Por otra parte, aunque se han observado asociaciones positivas entre la exposición a arsénico inorgánico en el agua y tumores del riñón, hígado y próstata, la evidencia de causalidad respecto a estas localizaciones tumorales es limitada.

COMPUESTOS ORGANOCLORADOS

Dioxinas

El compuesto 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-paradioxina (TCDD), comúnmente conocido como dioxina, no tiene aplicaciones comerciales *per se*, sino que aparece como contaminante en herbicidas, como el ácido clorofenoxiacético, muy utilizado como exfoliante durante el siglo pasado. También se genera en procesos que requieren temperaturas elevadas como la incineración de residuos, el tratamiento de metales y el blanqueo de papel[14]. Los policlorodibenzofuranos, incluyendo el 2,3,4,7,8-pentaclorodibenzofurano, son casi exclusivamente productos de emisión del proceso de incineración. Los policlorobifenilos (PCB) se han usado en sistemas eléctricos, como transformadores o estaciones rectificadoras (véase el apartado «Policlorobifenilos», más adelante). Uno de ellos, el PCB 126, por sus características estructurales, tiene una acción análoga a la TCDD y a los policlorodibenzofuranos, por lo que los tres se consideran conjuntamente[5,15].

En la actualidad, este grupo de productos son muy abundantes en el medio ambiente. Si se excluye la exposición ocupacional o accidental, la principal exposición a la TCDD en la población general es la dieta. Debido a la alta afinidad por las grasas y la baja solubilidad en el agua se acumulan en la grasa de diversas especies de animales; por tanto, las principales fuentes de dioxinas son la carne, los lácteos, los huevos y el pescado[15]. Los niveles estimados de ingesta en la población (expresados como pg/kg de peso por mes) son aproximadamente 42 pg/kg en América del norte, 16 pg/kg en Nueva Zelanda y 7 pg/kg en Japón; en Europa, los niveles estimados son de 40 pg/kg en Francia, 33 pg/kg en Holanda y 39 pg/kg en el Reino Unido[15].

Las principales evidencias epidemiológicas respecto a la posible asociación de TCDD y cáncer provienen de estudios de cohorte en trabajadores expuestos, sobre todo en Estados Unidos, Alemania y Holanda[5], así como de la exposición accidental del accidente de Seveso en Italia, en 1976, en el que la nube tóxica liberada del reactor contenía cantidades elevadas de TCDD[16,17]. No hay estudios de cáncer asociado a la exposición alimentaria. En conjunto, la evidencia más consistente de estos estudios se refiere a la asociación con cáncer en general, con un exceso de riesgo significativo del 40 %, y una relación de dosis-respuesta. Para tumores específicos se observa un incremento de riesgo de cáncer de pulmón, sarcomas de tejido blando y linfoma no-Hodgkin; sin embargo, en relación con el cáncer de pulmón no se puede excluir una confusión residual debida al tabaco, mientras que en las otras localizaciones el número de casos es pequeño para obtener resultados concluyentes[5].

La TCDD no es genotóxica *per se*, y su actividad carcinogénica se deba probablemente a su activación del receptor de arilhidrocarburos, que, a su vez, induce la replicación celular y altera otros procesos celulares y la apoptosis. Por otra parte, hay evidencias de que este mecanismo es compartido por el pentaclorodibenzofurano y el PCB 126. Además, todos estos compuestos son claramente carcinógenos en estudios experimentales en animales. Basándose en estos datos, la IARC ha clasificado el tetraclorodibenzofurano, el pentaclorodibenzofurano y el PCB 126 como carcinógenos para los seres humanos (grupo 1)[16].

Policlorobifenilos

Los PCB son un amplio grupo de compuestos que incluye 209 congéneres, caracterizados por un número variable (1 a 10) de átomos de cloro unidos al núcleo bifenílico formado por carbono e hidrógeno. El número de átomos de cloro y el patrón de sustitución (en qué lugar se ubican estos átomos) determinan en parte su actividad. Doce congéneres de PCB presentan una estructura coplanar que les dota de gran afinidad por el receptor de arilhidrocarburos, característica que comparten con las dioxinas, por lo que este grupo es conocido como *dioxin-like* PCB. El grado y el patrón de clorinación influyen también en el metabolismo y grado de afinidad por el tejido graso[18].

Debido a su alta estabilidad térmica y a su baja inflamabilidad, los PCB se han usado profusamente como intercambiadores de calor y fluidos dieléctricos en sistemas eléctricos, como transformadores o estaciones rectificadoras. Por tanto, la principal exposición, en general a niveles elevados, se ha concentrado en trabajadores de estas actividades industriales[18]. Sin embargo, los PCB, junto con otros compuestos orgánicos persistentes, han sido objeto de regulación por la Convención de Estocolmo[19]; su producción fue prohibida en diversos países durante la década de 1980, incluyendo España en 1989. Sin embargo, son compuestos muy persistentes, por lo que se encuentran como contaminantes ubicuos en el medio ambiente. Debido a su capacidad de bioacumulación y lipofilia se incorporan a la cadena alimentaria, especialmente en productos de origen animal con gran contenido graso. Actualmente, la principal fuente de exposición en la población general es la dieta.

Se han monitorizado los niveles de PCB en la población general mediante su concentración en suero, en general ajustada por el nivel de lípidos. También se han medido, aunque con menos frecuencia, en tejido adiposo y leche materna. En general, se analiza un grupo reducido de congéneres muy estables y que se encuentran en la mayoría de los alimentos, que se consideran indicadores (PCB 28, 52, 101, 118, 153, 138 y 180). Entre ellos, el PCB 153 es el más abundante y con frecuencia se usa para establecer comparaciones entre poblaciones. En España se ha reportado un nivel sérico de PCB 153 de 186 ng/g de lípido (media geométrica)[20]. En una revisión previa de diversos estudios, dichos niveles oscilaban entre 11,6 y 230 ng/g[21]. Estos valores son relativamente más elevados que los de otros países europeos, Estados Unidos, Nueva Zelanda o Japón, que varían entre 25 y 168 ng/g[20].

Actualmente, las principales fuentes de PCB de la dieta provienen de la carne, el pescado, los productos lácteos y, en general, las grasas, que en conjunto representan el 80-90 % de la ingesta total de PCB[22]. Algunos estudios recientes (2001-2005) realizados en España han reportado datos sobre el contenido de PCB en algunos alimentos[23-25]. El pescado es el alimento con concentraciones más elevadas, especialmente el atún, la sardina, el salmón, el salmonete y las anchoas, mientras que la concentración es menor en mariscos y moluscos como ostras, mejillón, almejas y gambas (camarones). Sin embargo, tampoco hay estudios sobre la asociación de PCB con el cáncer a partir de la exposición alimentaria.

Se han descrito diversos mecanismos y actividades biológicas de los PCB que podrían tener efecto sobre la salud. Pueden inducir la formación de radicales libres prooxidantes, afectar al sistema inmune, activar la respuesta inflamatoria e interferir diversas vías endocrinas. En consecuencia, pueden afectar al sistema nervioso, al sistema inmune y ocasionar problemas reproductivos[18]. Diversos PCB pueden activar algunos receptores, como el receptor de arilhidrocarburos, el receptor constitutivo de androstano y el receptor X de pregnano (CAR/PXR); esta actividad sobre los receptores puede, en parte, explicar su potencial carcinogénico[26].

En una evaluación reciente de la IARC, que incluyó una revisión exhaustiva de diversos estudios epidemiológicos, se concluye que hay un considerable riesgo de melanoma asociado a la exposición en trabajadores de la manufactura o uso industrial de PCB, con una clara relación dosis-respuesta. También se observó un incremento de riesgo de cáncer de mama y linfoma

no-Hodgkin asociado a un incremento en los niveles séricos de PCB; aunque estas asociaciones se consideran biológicamente plausibles, la evidencia es menos consistente y se considera limitada. Sobre la base de la evidencia suficiente de carcinogenicidad en poblaciones humanas y en estudios experimentales, se considera a los PCB, en su conjunto, como carcinógenos (grupo 1)[26].

Otros compuestos halogenados

En este apartado se incluyen diversos grupos de compuestos con características similares a los anteriores y que, en general, también son biopersistentes. Los polibromobifenilos son compuestos análogos a los PCB, en los que en lugar de cloro se incorpora al anillo bifenílico átomos de bromo[26]. Basándose en su similitud química y experimental con los PCB, pero con evidencia epidemiológica limitada, la IARC ha clasificado a los polibromobifenilos como probablemente carcinógenos para los seres humanos (grupo 2A)[26].

Los pesticidas organoclorados comparten con los PCB algunas características químicas, como la inclusión de átomos de cloro en estructuras cíclicas orgánicas, lo que determina algunas características comunes como la persistencia y bioacumulación. Además, algunos de ellos se incluyen también en la lista de compuestos orgánicos persistentes de la Convención de Estocolmo[19]. Aunque algunos pesticidas organoclorados fueron prohibidos hace tiempo, todavía permanecen en el ambiente contaminándolo y, por tanto, están presentes en la cadena alimentaria, con niveles séricos detectables o incluso elevados en algunas poblaciones. En España, los más abundantes y estudiados son el p,p'-dicloro-difenil-trichloro-etano (y su metabolito p,p'-dicloro-difenil-dicloro-etileno), el β-hexaclorociclohexano y el hexaclorobenceno[27]. A pesar de su potencial efecto para causar interferencia endocrina, y de que algunos estudios sugieren una posible relación con el cáncer de mama y el de tiroides para algunos compuestos, la evidencia a partir de estudios epidemiológicos es inconsistente, y la IARC los clasifica en el grupo 2B[28-30].

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) constituyen una amplio grupo de más de 100 compuestos químicos formados por átomos de carbono e hidrógeno, agrupados en anillos bencénicos[31]. En general, se encuentran como mezclas complejas, y no como compuestos simples.

Los HAP se forman durante la combustión incompleta de materia orgánica en general. En el proceso de combustión, el carbono y el hidrógeno reaccionan con el oxígeno formando dióxido de carbono y agua; sin embargo, si no hay suficiente oxígeno, la combustión es incompleta y se forman otros subproductos como monóxido de carbono y HAP. Este proceso también es conocido como pirólisis.

Los HAP son contaminantes ambientales muy extendidos y se incorporan a los alimentos cultivados en áreas contaminadas.

Los HAP son muy abundantes en la naturaleza y en diversas actividades humanas. Las principales fuentes de exposición a los HAP son algunas ocupaciones, la contaminación ambiental y el tabaco. Sin embargo, en grupos sin exposición ocupacional y no fumadores, la fuente de exposición primordial es la dieta.

La exposición a HAP a través de la dieta tiene dos posibles orígenes. Por una parte, el consumo de alimentos cultivados en zonas con contaminación ambiental (aire, agua o suelo), donde los HAP se incorporan al alimento. Por otra parte, algunos HAP pueden formarse como productos de la pirólisis de los carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos. Así pues, tal como se apuntó en el capítulo 3, en alimentos como carnes elaboradas a la parrilla o a la barbacoa, donde la cocción se produce a elevadas temperaturas y en contacto directo con la llama, se forman HAP en la superficie del alimento. Lo mismo ocurre en los procesos de

tueste a elevada temperatura de productos derivados de cereales, como el pan y la pizza. Finalmente, también se forman HAP en los procesos de ahumado de pescado o carnes[32].

Diferentes estudios han permitido conocer de forma aproximada la concentración de HAP en algunos alimentos. En general, se miden un grupo de entre 15-20 HAP, que son los más frecuentes como fuente de exposición en poblaciones humanas; entre ellos, el más conocido y estudiado es el benzo[a]pireno (BaP). En la dieta típica en España de la población adulta se ha estimado que la ingesta media diaria es de 8,6 µg, correspondiendo 0,14 µg/día a la ingesta de BaP. Para el BaP, el 24 % de la ingesta lo aporta la carne y sus derivados, el 20 % los productos cuya base son los cereales y el 11 % los aceites y otras grasas; en cambio, para el conjunto de HAP, el 40 % proviene del consumo de alimentos cuya base son los cereales, el 21 % de la carne y el 6 % del pescado[33]. Estos valores son relativamente similares a los de otros países europeos, que oscilan entre 0,12-0,27 µg/día de BaP y 3-40,3 µg/día de HAP[33].

Se han establecido límites máximos tolerables de BaP para los alimentos[31]. Como muchas mezclas de HAP lo contienen en concentraciones parecidas, a menudo se toma el BaP como referencia para el control de los HAP totales, de los que suele representar entre el 1 % y el 15 %. Para los alimentos que se consumen crudos, la Unión Europea ha fijado un límite máximo tolerable de 0,3 µg/kg. No se ha fijado un límite para alimentos ahumados, aunque algunos países (Francia, Alemania, Suiza y Austria) han establecido valores de 1 µg/kg. En el aceite de orujo (pepitas de uva) se han fijado límites para un grupo de ocho HAP (entre ellos el BaP), y para cada uno el límite máximo es de 2 µg/kg, y la suma de sus concentraciones no puede exceder 5 µg/kg.

Respecto al posible efecto carcinógeno de los HAP, la evaluación más reciente de la IARC[5-34] ha clasificado el BaP como carcinógeno para los seres humanos (grupo 1) y como carcinógenos probables (grupo 2A) el ciclopenta[c,d]pireno, el dibenzo[a,h]antraceno y el dibenzo[a]pireno, mientras que un grupo de otros once HAP se clasifican como posibles carcinógenos (grupo 2B). La clasificación del BaP como carcinógeno se ha basado principalmente en la clara evidencia en estudios experimentales en animales, así como en la consideración de que los mecanismos que operan en éstos son análogos a los que operan en la carcinogénesis humana[34]. Estos mecanismos son la formación estable de aductos al ADN por parte de metabolitos activos del BaP, que producen mutaciones en oncogenes (*RAS*) o genes supresores de tumores (*P53*), así como la actividad del BaP mediada por el receptor de arilhidrocarburos.

Aunque el trabajo en ocupaciones que implican una elevada exposición a HAP se considera una causa de cáncer de pulmón, piel y vejiga urinaria, las evidencias epidemiológicas son insuficientes para asociar localizaciones tumorales específicas a la exposición de HAP a partir de la dieta, aunque algunos estudios sugieren un posible incremento de riesgo para tumores digestivos, como el cáncer de estómago, colon y recto y páncreas[34].

COMPUESTOS NITROSOS Y COMPUESTOS RELACIONADOS

Los compuestos *N*-nitrosos (*N-nitroso-compounds*, NOC) son reconocidos carcinógenos en experimentación animal desde la década de 1960[35]. Uno de los principales grupos de NOC son las nitrosaminas. Algunas nitrosaminas específicas se encuentran en el humo del tabaco, aunque la dieta es la principal fuente de exposición exógena. Las nitrosaminas se encuentran sobre todo en alimentos tratados con nitrato o nitrito, que actúan como agentes nitrosantes de compuestos con el grupo amino. La nitrosamina más estudiada y más abundante en la dieta es la dimetilnitrosamina, aunque también se encuentran otras como la *N*-nitrosopirrolidina y la *N*-nitrosopiperidina[36].

Los nitratos y nitritos se encuentran como productos naturales en el suelo y el agua, que se han incrementado recientemente por el aumento de compuestos de nitrógeno debido a actividades

industriales[35]. Las principales fuentes de ingesta de nitratos son las verduras y hortalizas, especialmente de hoja; también contribuyen los productos cuya base con los cereales, así como los embutidos. El agua de consumo no es una fuente importante de ingesta, excepto si el nivel de contaminación es superior a 50 mg/L. En cuanto a los nitritos, como se ha estudiado en el capítulo 3, la principal fuente son los embutidos y las carnes curadas, así como los alimentos ricos en nitrato, que son convertidos a nitrito por acción bacteriana. Asimismo, se encuentran nitrosaminas en embutidos y carne curada, queso y alimentos ahumados en general, así como en alimentos conservados en salazón en condiciones de humedad, y el salado y desecado de pescado en ciertas áreas.

Los compuestos *N*-nitrosos son reconocidos carcinógenos en experimentación animal desde hace más de 50 años. Se encuentran sobre todo en alimentos tratados con nitrato o nitrito, que actúan como agentes nitrosantes. Los nitratos y nitritos se encuentran como productos naturales en el suelo y el agua. Las principales fuentes de ingesta de nitratos la constituyen las verduras y las hortalizas. La fuente de nitritos y nitrosaminas son los embutidos y las carnes curadas, el queso y los alimentos ahumados en general, los alimentos conservados en salazón, el pescado salado y desecado, así como los alimentos ricos en nitrato, que son convertidos a nitrito por acción bacteriana. La parte más importante proviene, sin embargo, de la nitrosación endógena, a partir del consumo de carne roja.

En España, la ingesta estimada de nitrito es de 0,994 mg/día, y de 0,114 mg/día para la dimetilnitrosamina. Los grupos de alimentos que más contribuyen a la ingesta de nitrito son las carnes, los cereales y las verduras, mientras que los embutidos, la cerveza, el queso y el pescado son las principales fuentes de dimetilnitrosamina[36].

Sin embargo, actualmente se sabe que una parte importante de la exposición a NOC proviene de la nitrosación endógena. En condiciones de gran acidez, como las que se dan en el estómago, los nitritos reaccionan fácilmente con compuestos nitrosables, como aminas y amidas secundarias, para producir NOC. Las aminas y amidas (precursores de los NOC) son especialmente abundantes en alimentos tratados con nitrito. Entre los NOC así formados se encuentran principalmente la dimetilnitrosamina y la nitrosopirrolidina. Esta reacción puede ser inhibida en presencia de vitaminas C y E y otros antioxidantes[35].

Respecto al posible efecto de estos compuestos en la aparición de cáncer, diversos estudios epidemiológicos han evaluado la asociación de la ingesta de nitratos, tanto provenientes de los alimentos como del agua de consumo, con el riesgo de diversos tumores. En general, no se observa un incremento del riesgo[37].

Respecto a la ingesta de nitritos, se ha observado un incremento de riesgo significativo de cáncer de estómago en diversos estudios de casos y controles; en dos de ellos se observó un riesgo aumentado en los expuestos a niveles altos de nitrito y bajos de vitamina C. Sin embargo, no se encontró asociación alguna en dos estudios de cohorte, y en la mayoría de los estudios no se consideró el posible efecto de la infección por *Helicobacter pylori*. También se constató un incremento significativo del riesgo de cáncer de esófago en dos estudios de casos y controles, en los que también se evidenció un mayor efecto en los pacientes que tenían una ingesta elevada de nitritos y baja de vitamina C. Se observó también un incremento del riesgo de cáncer de cerebro en niños en dos estudios de casos y controles, en los que las madres habían tenido una elevada exposición a nitritos durante el embarazo. Sin embargo, no se encontró asociación alguna con el cáncer de cerebro en otros tres estudios de casos y controles en niños, ni en diversos estudios en adultos. Por otra parte, se considera que hay evidencia suficiente del efecto carcinogénico de los nitritos, combinados con aminas y amidas, en estudios de experimentación animal[37].

Esta combinación de resultados positivos y negativos, tanto en estudios epidemiológicos como experimentales, parece sugerir que el mecanismo de nitrosación endógena puede tener un relevante papel en la carcinogénesis. En general, se considera que no existe evidencia suficiente sobre el posible efecto carcinógeno de los nitratos, ya sea en los alimentos o en el agua de consumo. Se considera que la elevada ingesta de nitritos de la dieta puede asociarse con un mayor riesgo de cáncer gástrico, pero globalmente la evidencia de carcinogenicidad es limitada. Sin embargo, la ingesta de nitritos y nitratos, en las condiciones que llevan a la nitrosación endógena, es una causa probable de cáncer en los seres humanos (grupo 2A)[35].

Con posterioridad a esta revisión se publicaron los resultados de un estudio prospectivo sobre cáncer gástrico, en el que se evaluó el posible riesgo asociado a la exposición exógena y endógena a NOC[38]. No se constató asociación con la ingesta de dimetilnitrosamina, mientras que sí se observó un incremento significativo del riesgo de adenocarcinoma gástrico distal (no en el cardias) asociado a un indicador de nitrosación endógena. Dicho índice está basado en la ingesta de hierro *hem* y carne roja. Algunos estudios anteriores habían demostrado una asociación con respuesta a la dosis entre la excreción de NOC y la ingesta de carne roja, pero no de carne blanca[39]. Por otra parte, parece haber un papel del grupo *hem* en la nitrosación endógena. Bajo ciertas condiciones, el óxido nítrico derivado del nitrito reacciona con la hemoglobina o la mioglobina, lo que convierte al grupo *hem* en agente nitrosante para la producción de NOC en presencia de otros precursores; las carnes rojas son fuentes tanto del grupo *hem* como de precursores[40].

OTROS COMPUESTOS QUE SE FORMAN EN LOS ALIMENTOS

Acrilamida

La acrilamida es un monómero de vinilo hidrosoluble que se emplea en la fabricación de plásticos y diversos productos industriales. Polimeriza fácilmente y la poliacrilamida tiene múltiples aplicaciones, por ejemplo como floculante en el tratamiento del agua de consumo, como sellador en la construcción de presas y túneles, como aglutinante en la industria del papel y la celulosa y en la síntesis de colorantes. También se utiliza en la producción de cosméticos, geles y otros productos de laboratorio, y está presente en el humo del tabaco[11,41].

Tradicionalmente se creía que la principal fuente de exposición a la acrilamida era la ocupacional, ya sea en su producción o por exposición accidental, y en menor grado el uso de productos que la contienen, como algunos cosméticos, así como el tabaco en los fumadores. Sin embargo, en 2002, la *Swedish National Food Agency* (Agencia Nacional de los Alimentos de Suecia) hizo públicos los resultados de un estudio en el que se informaba de la presencia de concentraciones relativamente elevadas de acrilamida en algunos alimentos[42].

La acrilamida se forma en los alimentos principalmente mediante la reacción de Maillard. Esta reacción se produce cuando alimentos ricos en carbohidratos se someten a elevada temperatura en presencia del aminoácido asparagina; en la reacción intervienen azúcares reductores como el almidón, que descarboxilan y desaminan la asparagina para formar acrilamida[43]. La formación de acrilamida se produce principalmente en condiciones de elevada temperatura (por encima de 120 °C) y poca humedad, cuando se ha evaporado el agua de la superficie de los alimentos, por ejemplo al freír, asar o cocinar los alimentos al horno, y en cambio no parece formarse al hervir los alimentos o cocinarlos al microondas. Los alimentos más susceptibles de contener acrilamida serían los que tienen los elementos básicos de la reacción, como las patatas fritas, las galletas, el pan o el café. Alternativamente, aunque de forma menos importante, también puede formarse acrilamida por pirólisis del gluten del trigo o por descarboxilación enzimática de la asparagina en las patatas crudas.

En España, las mayores concentraciones de acrilamida en los alimentos se han encontrado

en las patatas chips, con 736 µg/kg, muy superior a las patatas fritas (250 µg/kg); después aparecen las galletas (267 µg/kg) y el café (263 µg/kg); en el caso del café, la concentración es mayor en el café soluble que en el de grano tostado[44]. Las determinaciones en el pan y algunos alimentos infantiles presentan concentraciones menores. En un estudio reciente en población adulta de diez países europeos (incluida España), la ingesta media fue de 13-47 µg/día en los varones y 12-39 µg/día en las mujeres[45]. La ingesta observada es menor en países del sur que en los del norte de Europa; casi el 60 % proviene del consumo de pan, bizcochos, café, patatas y galletas.

Se han documentado efectos neurotóxicos de la acrilamida[46], sobre todo tras exposición aguda accidental o en trabajadores expuestos. Por otra parte, la acrilamida se metaboliza a glicidamida y ambas son capaces de formar aductos al ADN. La acrilamida y la glicidamida son genotóxicos *in vitro* e *in vivo*, y han causado problemas reproductivos y cáncer en estudios experimentales[41].

El posible efecto carcinogénico de la acrilamida a partir de la dieta se ha evaluado recientemente[11], sobre todo a partir de diversos estudios prospectivos que, en conjunto, analizaron 16 localizaciones tumorales; no se observaron asociaciones significativas para los tumores de mama, ovario, endometrio, próstata, vejiga urinaria, colon y recto, estómago, esófago, páncreas, pulmón, cerebro, cavidad oral, faringe, laringe y glándula tiroides. Se constató un incremento significativo del riesgo de cáncer renal, y en algunas otras localizaciones en análisis de subgrupo: ovario, endometrio y cavidad oral en mujeres no fumadoras, y adenocarcinoma de pulmón en varones fumadores. No se ha demostrado tampoco asociación de los niveles de aductos de acrilamida o glicidamida en hemoglobina con cáncer de próstata o cáncer de mama; en este último, sin embargo, se encontró una asociación positiva en fumadoras, más marcada en tumores positivos para receptores de estrógenos (ER+).

En un estudio de casos y controles posterior a esta revisión se ha observado también un incremento significativo del riesgo de cáncer renal[47], aunque no se encontró asociación en otros cuatro estudios. Dos metaanálisis han concluido que no hay asociación entre la ingesta de acrilamida y el cáncer de endometrio[48,49]. Diversos estudios de casos y controles y prospectivos, incluyendo uno basado en aductos de acrilamida y glicidamida en hemoglobina, han analizado el riesgo de cáncer de ovario, sin encontrar ninguna asociación significativa.

Aminas heterocíclicas

Las aminas heterocíclicas son compuestos posiblemente carcinogénicos que se han encontrado en la carne y el pescado hace aproximadamente 20 años[50]. Las aminas heterocíclicas se forman a partir de precursores (creatinina, azúcar y aminoácidos) al someter la carne o el pescado a temperaturas elevadas (130 °C)[51]. La cantidad de aminas heterocíclicas formadas depende del método de cocción, la temperatura y el tipo de carne o pescado; en general, se encuentran concentraciones mayores en alimentos fritos o cocinados a la barbacoa o a la parrilla. Además, la grasa y los jugos desprendidos de la carne también contienen cantidades considerables de aminas heterocíclicas[52].

Las aminas heterocíclicas son un amplio grupo de sustancias, aunque las más habituales en los alimentos, y por tanto las de mayor interés, son la 2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]quinolina (IQ), la 2-amino-3,8-dimetilimidazo[4,5-f] quinoxalina (MeIQx), la 2-amino-3,4,8-trimetiylimidazo[4,5-f]quinoxalina (DiMeIQx) y la 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridina (PhIP). Esta última es la que se encuentra en mayor concentración, seguida de la MeIQx[50]. Los niveles de aminas heterocíclicas en los alimentos pueden ser desde indetectables a 20 ng/g, aunque no es raro cuantificar valores de 35 ng/g o incluso mayores de PhIP[53]. En general, las concentraciones son mayores en la carne que en el pescado. Puesto que la estimación de la ingesta de aminas heterocíclicas depende en gran medida del tipo de alimento y la forma de cocción, las estimaciones de ingesta basadas en cuestionarios, que en general no incluyen estos detalles, ofrecen resultados poco

válidos, lo que dificulta la evaluación del riesgo asociado a la ingesta de aminas heterocíclicas.

Las aminas heterocíclicas se metabolizan mediante sistemas enzimáticos que incluyen CYP1A1 y CYP1B1, NAT, UDP-GST y SULT, para dar metabolitos reactivos que pueden formar aductos al ADN[54]. Por otra parte, las aminas heterocíclicas han mostrado carcinogenicidad en experimentación animal[55]. Diversos estudios epidemiológicos han observado una asociación entre el consumo de carne roja preparada mediante métodos susceptibles de producir aminas heterocíclicas y diversos tipos de cáncer[56]. Una gran parte de la investigación de los posibles efectos de las aminas heterocíclicas se ha centrado en su posible papel en el cáncer de colon y recto[57-59]. Aunque parece existir una posible asociación, la evidencia no es concluyente. Otros tumores en los que se ha analizado el posible papel de las aminas heterocíclicas, aunque sin encontrar un patrón claro de asociación, son los cánceres de estómago, mama o pulmón.

Basándose especialmente en los estudios sobre animales y estudios *in vitro*, la IARC considera la PhIP y la IQ como probables carcinógenos para los seres humanos (grupo 2A), mientras que la MeIQ y la MeIQx se definen como carcinógenos posibles (grupo 2B)[60].

RESUMEN

- La dieta habitual puede incluir sustancias que incrementen el riesgo de cáncer.
- Existen sustancias inicialmente no presentes en el alimento, que se forman durante el proceso de elaboración, preparación o conservación de éste, o bien son compuestos ajenos a los alimentos que se incorporan a ellos como contaminantes o aditivos.
- En general, se trata de compuestos carcinógenos en estudios experimentales y modelos animales, pero para los que en muchos casos no hay evidencias suficientes de sus efectos a bajas dosis en poblaciones humanas.
- El grupo más importante es el formado por los compuestos contaminantes de los alimentos, como las aflatoxinas, toxinas producidas por hongos que pueden contaminar los cereales y los frutos secos, que son una causa reconocida de cáncer de hígado. La exposición a arsénico inorgánico se produce sobre todo a partir del consumo de agua contaminada y de los alimentos contaminados por esa agua. Estudios prospectivos en áreas con elevada exposición indican que el arsénico inorgánico es una causa de cáncer de pulmón, piel y vejiga urinaria.
- Las dioxinas y los compuestos como los dibenzofuranos y los PCB son compuestos orgánicos persistentes que contaminan el ambiente y se incorporan a la cadena alimentaria; la principal fuente de exposición es la dieta, a partir de productos de origen animal con alto contenido graso. Todos ellos son reconocidos carcinógenos para los seres humanos.
- Los HAP son contaminantes ambientales muy extendidos y se incorporan a los alimentos cultivados en áreas contaminadas. Además, los HAP pueden formarse en los alimentos al cocinarlos a elevada temperatura. El benzopireno se considera como carcinógeno para los seres humanos, aunque otros compuestos del grupo son carcinógenos probables.
- Los nitratos y nitritos se encuentran como productos naturales en el suelo; sus principales fuentes son las verduras y el agua. Las nitrosaminas y otros compuestos nitrosos son carcinógenos en experimentación animal, pero no hay evidencias claras de que también lo sean en poblaciones humanas. Los nitratos y los nitritos, junto con aminas y amidas secundarias, pueden formar compuestos nitrosos en el estómago. Se considera que los nitratos y los nitritos, en las condiciones que favorecen la nitrosación endógena, pueden ser probables carcinógenos.

- Entre los compuestos que se forman en los alimentos por acción de una elevada temperatura se encuentran la acrilamida y las aminas heterocíclicas. A pesar de las fuertes evidencias de carcinogenicidad en experimentación animal, la evidencia epidemiológica es limitada y se consideran carcinógenos probables.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agudo A, González CA. Potenciales cancerígenos de la dieta y riesgo de cáncer. Med Clin (Barc). 2002; 119: 579-89.
2. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain mycotoxins in food (WHO Food Additives Series No. 56). Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants (WHO Food Additives Series No. 68). Geneva: World Health Organization; 2007.
4. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. World Health Organization. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2002.
5. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chemical agents and related occupations. A review of human carcinogens. Part F. World Health Organization. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
6. Ross RK, Yuan JM, Yu MC, Wogan GN, Qian GS, Tu JT, et al. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma. Lancet. 1992; 339: 943-6.
7. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1994; 3: 3-10.
8. Wang LY, Hatch M, Chen CJ, Levin B, You SL, Lu SN, et al. Aflatoxin exposure and risk of hepatocellular carcinoma in Taiwan. Int J Cancer. 1996; 67: 620-5.
9. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxins and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. Cancer Lett. 2009; 286: 22-8.
10. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Arsenic, metals, fibres and dusts. A review of human carcinogens. Part F. World Health Organization. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
11. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Evaluation of certain contaminants in food (WHO Food Additives Series No. 72). Geneva: World Health Organization; 2011.
12. World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. 2ª ed. Copenhagen: WHO Regional Publications, European Series. 2000: 91: 288.
13. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
14. International Agency for Research on Cancer. Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans: polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Lyon, France, 4-11 February 1997. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1997; 69: 1-631.
15. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food additives and contaminants (WHO Food Additives Series No. 57). Geneva: World Health Organization; 2002.
16. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. Am J Epidemiol. 2001; 153: 1031-44.
17. Pesatori AC, Consonni D, Rubagotti M, Grillo P, Bertazzi PA. Cancer incidence in the population exposed to dioxin after the «Seveso accident»: twenty years of follow-up. Environ Health. 2009; 8: 39.
18. World Health Organization. Health risks of persistent organic pollutants from long-range transboundary air pollution. Copenhagen, Denmark: The Regional Office for Europe of the World Health Organization; 2003.
19. United Nations Environment Programme Chemicals. Ridding the World of POPs: A guide to the Stockholm Convention on persistent organic pollutants. Geneva, Switzerland: United Nations Environment Programme Chemicals; 2005.
20. Agudo A, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R, et al. Polychlorinated biphenyls in Spanish adults: determinants of serum concentrations. Environ Res. 2009; 109: 620-8.

21. Porta M, Puigdomènech E, Ballester F, Selva J, Ribas-Fitó N, Domínguez-Boada L, et al. Studies conducted in Spain on concentrations in humans of persistent toxic compounds. Gac Sanit. 2008; 22: 248-66.
22. Domingo JL, Bocio A. Levels of PCDD/PCDFs and PCBs in edible marine species and human intake: a literature review. Environ Int. 2007; 33: 397-405.
23. Bocio A, Domingo JL, Falcó G, Llobet JM. Concentrations of PCDD/PCDFs and PCBs in fish and sea food from the Catalan (Spain) market: estimated human intake. Environ Int. 2007; 33: 170-5.
24. Bordajandi R, Martín I, Abad E, Rivera J, González MJ. Organochlorine compounds (PCBs, PCDDs and PCDFs) in sea fish and sea food from the Spanish Atlantic Southwest Coast. Chemosphere. 2006; 64: 1450-7.
25. Gómara B, Bordajandi LR, Fernández MA, Herrero L, Abad E, Abalos M, et al. Levels and trends of polychlorinated dibenzo-p-dioxins/furans (PCDD/Fs) and dioxin-likepolychlorinatedbiphenyls (PCBs) in Spanish commercial fish and shellfish products, 1995-2003. J Agric Food Chem. 2005; 53: 8406-13.
26. Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. Lancet Oncol. 2013; 14: 287-8.
27. Jakszyn P, Goñi F, Etxeandia A, Vives A, Millán E, López R, et al. Serum levels of organochlorine pesticides in healthy adults from five regions of Spain. Chemosphere. 2009; 76: 1518-24.
28. International Agency for Research on Cancer. Hexachlorocyclohexanes. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vols. 1-42 (Suppl. 7). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1987. p. 220-2.
29. International Agency for Research on Cancer. DDT and associated compounds. Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 53. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1991; p. 179-249.
30. International Agency for Research on Cancer. Hexachlorobenzene. Some thyrotropic agents. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 79. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2001; p. 493-568.
31. Vives I, Grimalt JO, Guitart R. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos y la salud humana. Apuntes de Ciencia y Tecnología. 2001; 3.
32. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain food contaminants (WHO Food Additives Series No. 64). Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Geneva: World Health Organization; 2006.
33. Ibáñez R, Agudo A, Berenguer A, Jakszyn P, Tormo MJ, Sanchéz MJ, et al. Dietary intake of polycyclic aromatic hydrocarbons in a Spanish population. J Food Prot. 2005; 68: 2190-5.
34. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V, et al. Carcinogenicity of polycyclic aromatic hydrocarbons. Lancet Oncol. 2005; 6: 931-2.
35. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Ingested nitrate and nitrite and cyanobacterial peptide toxins. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 2010; 94.
36. Jakszyn P, Agudo A, Berenguer A, Ibáñez R, Amiano P, Pera G, et al. Intake and food sources of nitrites and N-nitrosodimethylamine in Spain. Public Health Nutr. 2006; 9: 785-91.
37. Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V, et al. Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins. Lancet Oncol. 2006; 7: 628-9.
38. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis. 2006; 27: 1497-501.
39. Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JR, Ellul A, Malaveille C, Gross G, et al. Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? Carcinogenesis. 1996; 17: 515-23.
40. Lunn J, Pollock J, Birgham S. The effect of increased red and processed meat on endogenous formation of N-nitroso compounds and DNA strand breaks in ileostomists. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13 (Supl 11): A95-1852.
41. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 1994; 60.
42. Tareke E, Rydberg P, Karlsson P, Eriksson S, Törnqvist M. Analysis of acrylamide, a carcinogen formed in heated foodstuffs. J Agric Food Chem. 2002; 50: 4998-5006.
43. Dybing E, Farmer PB, Andersen M, Fennell TR, Lalljie SP, Müller DJ, et al. Human exposure and internal dose assessments of acrylamide in food. Food Chem Toxicol. 2005; 43: 365-410.
44. Agència de Salut Pública de Barcelona. L'acrilamida. Seguretat alimentària. 2014.

45. Freisling H, Moskal A, Ferrari P, Nicolas G, Knaze V, Clavel-Chapelon F, et al. Dietary acrylamide intake of adults in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition differs greatly according to geographical region. Eur J Nutr. 2013; 52: 1369-80.
46. Tilson HA. The neurotoxicity of acrylamide: an overview. Neurobehav Toxicol Teratol. 1981; 3: 445-61.
47. Hogervorst JG, Schouten LJ, Konings EJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Dietary acrylamide intake and the risk of renal cell, bladder, and prostate cancer. Am J Clin Nutr. 2008; 87: 1428-38.
48. Virk-Baker MK, Nagy TR, Barnes S, Groopman J. Dietary acrylamide and human cancer: a systematic review of literature. Nutr Cancer. 2014; 66: 774-90.
49. Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: An updated meta-analysis. Int J Cancer. 2015; 136: 2912-22.
50. Skog KI, Johansson MA, Jagerstad MI. Carginogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. Food Chem Toxicol. 1998; 36: 879-96.
51. Sugimura T. Overview of carcinogenic heterocyclic amines. Mutat Res. 1997; 376: 211-9.
52. Gross GA, Grüter A. Quantitation of mutagenic/carcinogenic heterocyclic aromatic amines in food products. J Chromatog. 1992; 592: 271-8.
53. Skog KI, Johansson MA, Jägerstad MI. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. Food Chem Toxicol. 1998; 36: 879-96.
54. Turesky RJ, Vouros P. Formation and analysis of heterocyclic aromatic amine-DNA adducts in vitro and in vivo. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2004; 802: 155-66.
55. Adamson RH, Thorgeirsson UP, Snyderwine EG, Thorgeirsson SS, Reeves J, Dalgard DW, et al. Carcinogenicity of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline in nonhuman primates: induction of tumors in three macaques. Jpn J Cancer Res. 1990; 81: 10-4.
56. Knize MG, Felton JS. Formation and human risk of carcinogenic heterocyclic amines formed from natural precursors in meat. Nutr Rev. 2005; 63: 158-65.
57. Butler LM, Sinha R, Millikan RC, Martin CF, Newman B, Gammon MD, et al. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. Am J Epidemiol. 2003; 157: 434-45.
58. Sinha R, Kulldorff M, Chow WH, Denobile J, Rothman N. Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10: 559-62.
59. Nowell S, Coles B, Sinha R, MacLeod S, Luke Ratnasinghe D, Stotts C, et al. Analysis of total meat intake and exposure to individual heterocyclic amines in a case-control study of colorectal cancer: contribution of metabolic variation to risk. Mutat Res. 2002; 506-507: 175-85.
60. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some naturally occurring substances: Food items and constituents, heterocyclic aromatic amines and mycotoxins. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. 1993; 56.

8

Evaluación de la causalidad en nutrición y cáncer

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- ¿Qué es la asociación estadística?
- ¿Qué es una causa?
- ¿Qué diferencia hay entre causa y asociación?
- ¿Cuáles son los criterios de causalidad?
- ¿Cuáles son los tipos de estudios sobre nutrición?
- ¿Qué grado de evidencia aportan?
- ¿Qué limitaciones tienen los cuestionarios de dieta?

ASOCIACIÓN Y CAUSALIDAD

Cuando se evalúa si el consumo de un determinado alimento o nutriente, o un grupo de ellos, aumenta o disminuye el riesgo de cáncer, se intenta valorar si éstos están o no causalmente asociados al cáncer. La identificación de las causas determinantes de la incidencia de cáncer en una población es la base para su prevención y para el desarrollo de políticas de salud destinadas a reducir su incidencia. La epidemiología nutricional es la disciplina encargada de identificar los factores alimentarios asociados causalmente a los distintos tumores y de evaluar las intervenciones, que desde la salud pública se hacen, para controlar y reducir la exposición a factores causales y de esa forma prevenir la aparición del cáncer.

La causa en términos generales es la condición, característica o acontecimiento que, sola o acompañada de otras condiciones, desempeña un papel esencial en la aparición de la enfermedad. En el modelo de las enfermedades infecciosas, la causa principal es el microorganismo o agente etiológico al que se asocia la enfermedad. Pero en el cáncer, como en la mayoría de las enfermedades crónicas, la enfermedad es la consecuencia de múltiples causas, es decir, de múltiples factores, uno de los cuales puede ser la dieta habitual. Un determinado tipo de cáncer, como por ejemplo el de esófago, puede estar asociado causalmente a un grupo de alimentos, pero a la vez está relacionado con el consumo de tabaco y alcohol, así como con factores de susceptibilidad genética. Pero no sólo existe la posibilidad de múltiples causas, sino que existe una multiplicidad de efectos que explica la asociación de un mismo factor, como por ejemplo el alcohol, con múltiples tipos de cáncer y otras enfermedades crónicas.

La causalidad está relacionada con una teoría probabilística; a partir de un conjunto de casos de cáncer, es posible estudiar en qué medida la presencia o ausencia de un factor alimentario aumenta o disminuye la probabilidad de que se

produzca un determinado tumor. En términos estadísticos, esto nos introduce en el campo de la asociación entre dos factores: la exposición alimentaria y el tumor. Las asociaciones estadísticas pueden ser positivas, es decir, el aumento del consumo alimentario incrementa la frecuencia del tumor, o negativas, en las que el aumento del consumo disminuye la frecuencia del cáncer. La asociación estadística no es, sin embargo, sinónimo de causalidad, ya que puede ser simplemente fortuita. No toda asociación estadística es una relación de causa y efecto; la existencia de asociación estadística no significa que un episodio sea consecuencia o causa del otro.

Puede producirse, además, la situación inversa, en la que el consumo de un alimento o nutriente que en la realidad tiene una asociación causal con el cáncer, no presente en el estudio una asociación estadística positiva. Un estudio con un número insuficiente de individuos (una muestra con bajo poder estadístico para los objetivos planteados) puede mostrar que no existe una asociación estadísticamente significativa (en términos convencionales se podría decir $p > 0{,}05$) entre un factor nutricional y un tumor, cuando en la realidad tienen una asociación causal. Estos errores de la estadística (errores de tipo 1 y 2, respectivamente) relativizan el valor de la asociación estadística como indicador de la causalidad en términos biológicos. Es muy importante tener en cuenta esta circunstancia cuando se interpretan los resultados de un estudio epidemiológico nutricional publicado en una revista científica o aparecido en la prensa.

Hay que tener presente, asimismo, que las asociaciones de causa y efecto pueden estar influidas o distorsionadas por el azar, o por sesgos sistemáticos de un estudio, como los sesgos de selección y los sesgos de información. Igualmente, los denominados factores de confusión, es decir, la presencia de una tercera variable, asociada a los factores causales y a la enfermedad, pueden distorsionar los resultados. Hay, además, otros factores indirectos que están asociados a una enfermedad, pero no verdaderamente como factores causales, a los que se les llama *marcadores* porque marcan una probabilidad aumentada de enfermar. Por ejemplo, el bajo nivel educativo es un factor marcador del aumento de riesgo de obesidad en los países más desarrollados. Esta condición puede ser un marcador de una dieta inadecuada o de un bajo nivel de actividad física, que son los verdaderos factores de riesgo. La mejora del nivel educativo por sí sola podría no tener, por ello, un impacto en la reducción de la obesidad.

CRITERIOS DE CAUSALIDAD

Para valorar si un determinado alimento o un grupo de alimentos y nutrientes presenta una asociación causal con un cáncer es imprescindible tener en cuenta los criterios de causalidad[1]. Sólo por la valoración del conjunto de estos criterios es posible concluir si un determinado factor nutritivo está o no causalmente asociado al cáncer. Los más importantes son los siguientes (**Fig. 8-1**):

- *Fuerza de la asociación.* Las asociaciones más fuertes (con un riesgo relativo relativamente alto) son más probablemente causales. Una asociación menos fuerte podría deberse a sesgos o a factores de confusión, aunque no descarta la posibilidad de que sea causal. Hay que tener en cuenta que los riesgos relativos observados en estudios sobre la dieta y el cáncer son habitualmente bajos.
- *Dosis-respuesta o gradiente biológico.* La coherencia interna de la asociación depende de la existencia de una relación de dosis-respuesta entre el factor alimentario y el cáncer. Observar que al aumentar el consumo aumenta el riesgo o a la inversa, es un criterio favorable a que la asociación sea causal. Hay que tener presente que la dosis-respuesta puede ser lineal o adquirir otras formas.
- *Relación temporal.* Se refiere a que la presunta causa (consumo alimentario) debe preceder al efecto (cáncer) y que el tiempo denominado *de inducción* o *latencia* (tiempo entre el comienzo de la exposición y el inicio del cáncer) sea compatible con ello. En el cáncer, este período de latencia puede ser de 10 a 20 años, por lo

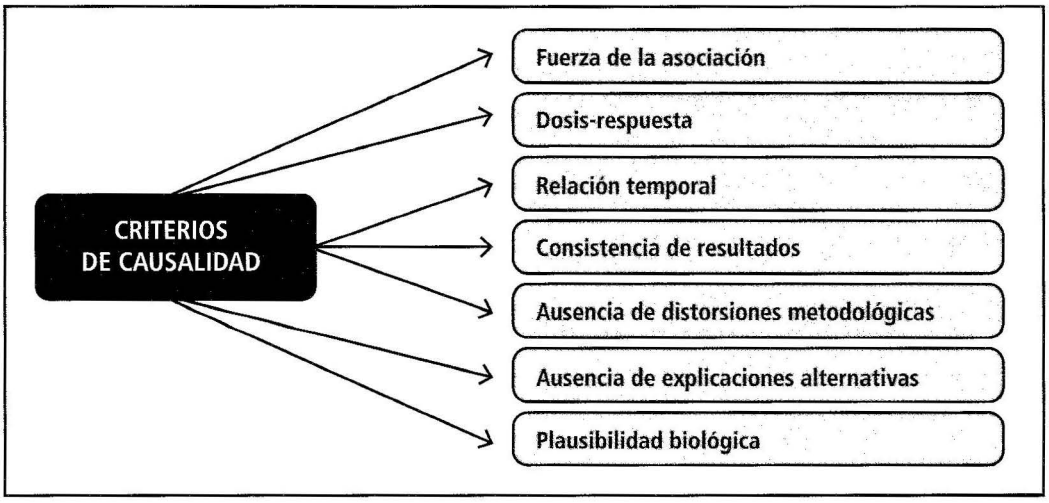

Figura 8-1. Criterios de causalidad.

que el consumo reciente, antes de la aparición del cáncer, probablemente no sea la exposición biológicamente relevante.

- *Consistencia de los resultados.* La observación de resultados similares en reiterados estudios en diversas poblaciones, en condiciones diferentes, es un buen argumento en favor de la causalidad. Pero estudios con los mismos errores pueden obtener los mismos resultados, por ello hay que valorar la calidad de los estudios. Las revisiones sistemáticas y los metaanálisis son muy importantes, pero cuando controlan la calidad y validez de los estudios. Sin embargo, los resultados de un solo estudio tienen muy poco valor.
- *Ausencia de distorsiones metodológicas.* Depende de la validez del diseño, de la recogida de información y del análisis de los datos. En todos estos aspectos es posible encontrar errores. La recogida de información mediante los cuestionarios de dieta es clave en la epidemiología nutricional, como posible fuente de error sistemático que lleva habitualmente a falsos resultados negativos, cuando el error es no diferencial (afecta tanto a los casos como a los no casos).
- *Ausencia de explicaciones alternativas.* Es decir, que no existen otras hipótesis alternativas (o factores de confusión, medidos o no medidos en el estudio) que podrían distorsionar los resultados. Al ser el cáncer una enfermedad multicausal y los factores nutricionales tienen múltiples efectos, existe siempre la posibilidad de que los resultados estén distorsionados por factores de confusión.
- *Plausibilidad biológica.* En el sentido de que los resultados obtenidos son compatibles con los conocimientos científicos existentes sobre los mecanismos y las propiedades de acción del factor alimentario evaluado. Habitualmente, estos conocimientos se obtienen mediante estudios experimentales en animales. No todos los estudios en animales son extrapolables al hombre, pero sí aportan una información muy valiosa sobre los potenciales mecanismos de acción.

Para valorar si un determinado alimento o un grupo de alimentos y/o nutrientes presenta una asociación causal con un cáncer es imprescindible tener en cuenta los criterios de causalidad. Sólo por la valoración del conjunto de estos criterios es posible concluir si un determinado factor nutritivo está o no causalmente asociado al cáncer.

GRADOS DE EVIDENCIA

Al interpretar los resultados de los diversos tipos de estudios epidemiológicos que se diseñan para verificar la hipótesis de causalidad sobre dieta y cáncer, hay que tener en cuenta todos estos criterios de causalidad. Los diversos tipos de diseños[2], que se relacionan con el criterio de la ausencia de distorsiones metodológicas, tienen ventajas y limitaciones que es necesario recordar, y proporcionan grados de evidencia muy diferentes (**Fig. 8-2**). Las evidencias más sólidas se obtienen con los *estudios de intervención*, aleatorizados, doble ciego, que permiten controlar mejor la temporalidad, las distorsiones metodológicas y las explicaciones alternativas. Por razones éticas, estos diseños no son, sin embargo, aplicables a los estudios sobre los factores que pueden aumentar el riesgo de cáncer. Sí son aplicables, en cambio, a los ensayos para evaluar los factores preventivos, como los que se han utilizado para valorar el efecto de suplementos vitamínicos en la prevención del cáncer o de la reducción del consumo de lípidos para reducir el riesgo del cáncer de mama.

Las opciones alternativas más frecuentemente utilizadas son los estudios observacionales de cohorte y de casos y controles. En los *estudios de tipo casos y controles* se compara un grupo de casos (lo ideal es incluir todos los casos incidentes de una población definida) con un determinado tipo de cáncer con un grupo de controles y se investiga la exposición pasada a factores alimentarios y a otros potenciales factores de confusión. Lo ideal es que los controles sean una muestra representativa de la población de la que provienen los casos, aunque habitualmente se utilizan controles hospitalarios, lo que puede introducir un sesgo de selección. La investigación de la exposición pasada alimentaria se limita habitualmente al año anterior a la entrevista de los casos y controles, y se asume que ese patrón de dieta del año anterior es representativo de la dieta habitual de 10 a 20 años antes de la aparición de la enfermedad (compatible con el denominado período de latencia), lo cual es muy poco factible. Se ha demostrado que habitualmente los casos recuerdan más y mejor sus hábitos pasados, lo que genera un sesgo de información. Finalmente, si se usan biomarcadores, midiendo en sangre u orina nutrientes u otros parámetros biológicos, en los casos los valores pueden estar afectados por la presencia del cáncer. Lo mismo pasa en relación con las mediciones antropométricas. Por todas estas razones, la evidencia sobre la relación causal entre factores nutricionales y el cáncer que pueden aportar los

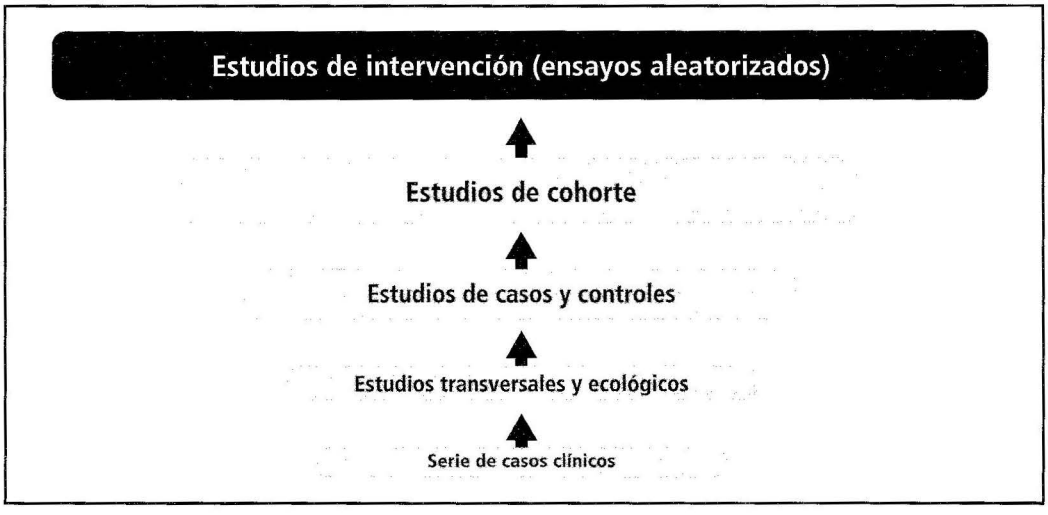

Figura 8-2. Tipos de estudios de mayor a menor grado de evidencia.

estudios de tipo casos y controles es muy limitada, y no es posible obtener una conclusión definitiva a partir de los resultados de estos estudios.

Los *estudios de cohorte* definen una cohorte de sujetos sanos, en los que se obtiene toda la información sobre la exposición alimentaria actual y sobre todos los potenciales factores de confusión, se realizan mediciones antropométricas, se toman muestras biológicas, etc. Se sigue luego durante años a estos individuos y se identifican los casos de cáncer que aparecen durante el seguimiento entre los miembros de la cohorte. Depende del tamaño de la cohorte, después de 10 a 15 años de seguimiento se puede tener un número suficiente de casos de cáncer para efectuar comparaciones entre los que desarrollaron un cáncer y los que no lo desarrollaron. En este diseño hay un menor nivel de sesgos de selección y de información y los parámetros biológicos no están alterados por la enfermedad. Proporcionan por ello una importante evidencia de asociación. Su mayor limitación es que para investigar causas de cáncer, la cohorte debe ser muy grande (de cientos de miles de individuos), requieren mucho tiempo para obtener resultados y son estudios muy caros. Hay que tener en cuenta que cuando se evalúa la asociación entre un parámetro biológico (como, por ejemplo, el nivel de un nutriente en sangre) con un tumor, las mediciones de laboratorio no se realizan en toda la cohorte (lo que representaría un costo excesivo e innecesario), sino en una submuestra de ésta. Hay dos posibilidades: el diseño denominado *caso-control anidado en la cohorte*, en el que las mediciones se realizan habitualmente en todos los casos, y una submuestra de los no casos o el diseño *caso-cohorte*, en el que las mediciones se realizan en todos los casos y una muestra al azar de la cohorte al inicio del estudio.

Los *estudios transversales y ecológicos* tienen serias limitaciones tanto con respecto a la temporalidad (evalúan la exposición y el efecto al mismo tiempo) como al control de factores de confusión (habitualmente no es posible controlarlos), por lo que se consideran más adecuados para elaborar nuevas hipótesis que para probar hipótesis de causalidad. Por último, pueden existir los estudios basados en una *serie de casos (clínicos)* que no tienen ningún valor desde el punto de vista de evidencia de causalidad.

Como se ha comentado anteriormente, la consistencia de resultados es uno de los criterios de causalidad más importantes. Esto se verifica en las revisiones sistemáticas, que incluyen los metaanálisis, que obtienen una medida resumen de todos los estudios publicados y los llamados análisis de grupos, que obtienen una medida resumen a partir del reanálisis de los datos originales. Hay que tener en cuenta que es muy importante, por las razones anteriormente descritas sobre las limitaciones de los diseños, considerar separadamente la medida resumen según los tipos de estudios (casos y controles y cohorte), y tener en cuenta además resultados según la calidad de los estudios incluidos y la heterogeneidad de los resultados.

Los diversos tipos de diseños, que se relacionan con el criterio de la ausencia de distorsiones metodológicas, tienen ventajas y limitaciones que es necesario recordar, y proporcionan grados de evidencia muy diferentes.

LIMITACIONES DE LOS CUESTIONARIOS ALIMENTARIOS

Cualquiera que sea el tipo de estudio epidemiológico, la información sobre el consumo de alimentos se obtiene mediante cuestionarios alimentarios[3]. El cuestionario se puede aplicar mediante entrevistas con entrevistadores previamente entrenados o puede ser autoadministrado, lo que requiere un nivel cultural relativamente elevado. Hay varios tipos de cuestionarios alimentarios, desde los más simples, como los cuestionarios de frecuencia de consumo (que muestran una lista de alimentos y se interroga sobre su consumo diario, semanal y mensual) y los cuestionarios de frecuencia y cantidad de ingesta (en los que, además de la frecuencia, se pregunta sobre la cantidad ingerida en porciones

estándares, o porciones reales, mediante series de fotografías), hasta los cuestionarios de historia de dieta, en los que se recoge el consumo real en una semana tipo[3]. Además, existe el registro alimentario (en el que el individuo anota todo lo que consume durante una semana), que es muy difícil de codificar y analizar, y por ello se usa muy poco, y los registros de 24 horas (en los que se interroga sobre el consumo del día anterior), que proporcionan una información parcial, por lo que para obtener una información válida se requiere el uso repetido en distintos días de la semana y en distintas épocas del año.

La validez de cada tipo de cuestionario, entendida como la capacidad de medir lo que se quiere medir, es lógicamente diferente. Cuanto más detallada es la información que se recoge, en frecuencia y cantidad de una lista muy amplia de alimentos, más cerca se está de conocer la ingesta real del individuo. La historia de dieta es, en este sentido, el método de mayor validez.

Toda la información que se recoge con los cuestionarios alimentarios tiene errores de medida de la dieta. Se reconoce que hay errores que se denominan sistemáticos y que dependen del entrevistado. Según la edad, el sexo o el índice de masa corporal, pueden existir distintos tipos de errores; así, por ejemplo las personas obesas o con sobrepeso tienden a subestimar la ingesta y declarar menos de lo que realmente comen. Igualmente, los individuos tienden a subestimar la ingesta de alimentos socialmente no deseables (como el alcohol o las grasas) y a sobrestimar la ingesta de alimentos socialmente deseables (como las frutas y verduras). Por otro lado, existe lo que se denomina el error aleatorio o al azar, que depende del tipo de cuestionario. Se ha comprobado que un cuestionario de frecuencia tiene un mayor nivel de este error al azar que un registro de dieta de siete días[4].

La validez de un cuestionario se puede medir mediante su comparación con lo que se denomina un modelo de referencia, habitualmente marcadores biológicos que evalúan la ingesta con precisión. Algunos estudios han cuantificado el nivel de este error[5] comparando el nivel de calorías ingeridas según un cuestionario de frecuencias, con las calorías medidas con un método objetivo (el *double labelled water*) y han comprobado que se producía una subestimación de la ingesta de calorías de entre el 44 % al 51 % según el sexo. Comparando el nivel de ingesta diaria de proteínas mediante el cuestionario con la medición de excreción en 24 horas de nitrógeno urinario se observó que se producía una subestimación del nivel de ingesta de proteínas de entre el 36 % y el 39 % según el sexo. Esto quiere decir que en un estudio hipotético en el que el verdadero riesgo relativo que mide la asociación de las calorías de la dieta o de la ingesta de proteínas con un cáncer fuera de 2, con el cuestionario de frecuencia observaríamos un riesgo relativo de 1,06 para las calorías y 1,1 para las proteínas. Es decir, concluiríamos que hay una muy pequeña asociación o que no están asociados.

Ésta es una cuestión clave cuando se valoran los resultados de los estudios epidemiológicos sobre la asociación causal de factores nutricionales con el cáncer. El error al azar de los instrumentos de medición de la dieta, si es no diferencial, proporciona habitualmente una subestimación del efecto o la ausencia de efecto, cuando realmente éste puede existir. Los errores sistemáticos, en cambio, pueden distorsionar los resultados en diversos sentidos. Esto ha llevado a investigadores muy relevantes a preguntarse si tiene sentido continuar usando los cuestionarios de frecuencia alimentaria, al menos en relación con la investigación del cáncer[6]. Las grandes limitaciones que aún existen en el conocimiento científico de la relación de la dieta con el cáncer, cuyas evidencias de asociación se describen en el próximo capítulo, están relacionadas con estas limitaciones de los instrumentos de medida y con las limitaciones del diseño de los estudios epidemiológicos nutricionales.

La validez de cada tipo de cuestionario, entendida como la capacidad de medir lo que se quiere medir, es diferente. Cuanto más detallada es la información que se recoge, en frecuencia y cantidad de una

lista muy amplia de alimentos, más cerca se está de conocer la ingesta real del individuo. El error al azar de los instrumentos de medición de la dieta proporciona habitualmente una subestimación del efecto o la ausencia de efecto, cuando realmente éste puede existir. Los errores sistemáticos, en cambio, pueden distorsionar los resultados en diversos sentidos.

Se han propuesto diversas estrategias para superar estas limitaciones y mejorar la precisión de las mediciones. Una de ellas es la combinación de cuestionarios de frecuencia con un recuerdo de 24 horas en una submuestra de la cohorte, como se ha hecho en el estudio prospectivo europeo sobre dieta y cáncer (EPIC)[7] o con dos recuerdos de 24 horas, como en la cohorte de jubilados de Estados Unidos, que permite reducir el error de medida, aunque no totalmente, dado que los errores del cuestionario y el recuerdo de 24 horas están correlacionados. Otra opción que se ha planteado es la combinación de cuestionarios, con varios recuerdos de 24 horas, y marcadores biológicos de ingesta[8]. Se ha propuesto también el uso de las nuevas tecnologías para establecer una cohorte con voluntarios y realizar la evaluación de la dieta habitual con múltiples recuerdos de 24 horas realizados por internet[9], pero éste sólo es aplicable a sociedades bastante desarrolladas con alto nivel cultural.

El uso de marcadores biológicos de ingesta[10] es, en teoría, una medición objetiva, independiente de la memoria y motivación del individuo, no depende de las limitaciones de las tablas de composición de alimentos (que definen la ingesta de nutrientes a partir de los alimentos) y no presenta por ello errores de medición relacionados con la memoria, por lo que parece entonces una opción ideal a los cuestionarios. Sin embargo, hay dos tipos de marcadores, los marcadores directos, de nivel cuantitativo de la ingesta, y los marcadores indirectos, de concentración de un compuesto en suero, plasma, orina o tejidos. De marcadores directos hay lamentablemente sólo unos pocos (el nitrógeno y el potasio urinario como marcadores de la ingesta de proteínas y vegetales y el *double labelled water* como marcador de la ingesta de calorías). La gran mayoría son marcadores indirectos, cuyo nivel no depende sólo de la cantidad de ingesta, sino también del estado nutricional y de otros factores que modifican su concentración. Por último, el nivel de concentración de un biomarcador en sangre u orina de un micronutriente o de un macronutriente no indica necesariamente el nivel de consumo de un determinado alimento, del que interesa evaluar su efecto en relación con el cáncer. A las clásicas mediciones de vitaminas o micronutrientes o macronutrientes en sangre se han ido agregando algunas nuevas, que abren nuevas perspectivas, como por ejemplo los niveles en plasma de alquilresorcinoles como biomarcadores de la ingesta de granos enteros y su asociación con el cáncer de colon[11].

A pesar de todas las limitaciones metodológicas de los cuestionarios y de la epidemiología nutricional, como se analiza en el capítulo siguiente, se han hecho enormes contribuciones científicas[12] al conocimiento de los efectos de la nutrición sobre el cáncer y otras enfermedades crónicas que son extremadamente útiles para mejorar el nivel de salud de la población.

RESUMEN

- La epidemiología nutricional es la disciplina encargada de identificar los factores alimentarios asociados causalmente a los distintos tumores.
- La causa es la condición, que sola o acompañada de otras condiciones, desempeña un papel esencial en la ocurrencia de la enfermedad.

- El cáncer es la consecuencia de múltiples causas, una de las cuales puede ser la dieta habitual.
- Las asociaciones estadísticas pueden ser positivas, es decir, el aumento del consumo alimentario incrementa la frecuencia del tumor, o negativas, en las que el aumento del consumo disminuye la frecuencia del cáncer.
- La asociación estadística no es sinónimo de causalidad, puede ser simplemente fortuita.
- Las asociaciones de causa y efecto pueden estar distorsionadas por el azar, por sesgos de selección e información y por factores de confusión.
- Para valorar si un determinado alimento o nutriente presenta una asociación causal con un cáncer es imprescindible tener en cuenta los criterios de causalidad.
- Los diversos tipos de diseños de estudio sobre nutrición y cáncer tienen ventajas y limitaciones, y proporcionan diversos grados de evidencia de causalidad.
- El error al azar de los instrumentos de medición de la dieta, si es no diferencial, proporciona habitualmente una subestimación del efecto.
- Se han propuesto diversas estrategias para superar estas limitaciones y mejorar la precisión de las mediciones, como la combinación de cuestionarios de frecuencia con recuerdos de 24 horas, el uso de múltiples recuerdos mediante las nuevas tecnologías, así como la utilización de marcadores biológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rothman KJ. Inferencia causal en epidemiología. En: Rothman KJ. Epidemiologia moderna. Madrid: Díaz de Santos; 1987.
2. Rothman KJ. Tipos de estudio epidemiológico. En: Rothman KJ. Epidemiologia moderna. Madrid: Díaz de Santos; 1987.
3. Bingham S. Assessment of food consumption and nutrient intake. En: Marguets B. Nelson D, editores. Design concepts in nutritional epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 1991.
4. Day N, McKeown N, Wong M, Welch A, Bingham S. Epidemiological assessment of diet: a comparison of a 7-day diary with a food frequency questionnaire using urinary markers of nitrogen, potassium and sodium. Int J Epidemiol. 2001; 30: 309-17.
5. Schatzkin A, Kipnis V, Carroll RJ, Midthune D, Subar AF, Bingham S, et al. A comparison of a food frequency questionnaire with a 24-hour recall for use in an epidemiological cohort study: results from the biomarker-based Observing Protein and Energy Nutrition (OPEN) study. Int J Epidemiol. 2003; 32: 1054-62.
6. Kristal AR, Peters U, Potter JD. Is it time to abandon the food frequency questionnaire? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14: 2826-8.
7. Slimani N, Kaaks R, Ferrari P, Casagrande C, Clavel-Chapelon F, Lotze G, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) calibration study: rationale, design and population characteristics. Public Health Nutr. 2002; 5 (6B): 1125-45.
8. Illner AK, Harttig U, Tognon G, Palli D, Salvini S, Bower E, et al. Feasibility of innovative dietary assessment in epidemiological studies using the approach of combining different assessment instruments. Public Health Nutr. 2011; 14: 1055-63.
9. Illner AK, Freisling H, Boeing H, Huybrechts I, Crispim SP, Slimani N. Review and evaluation of innovative technologies for measuring diet in nutritional epidemiology. Int J Epidemiol. 2012; 41: 1187-203.
10. Jenab M, Slimani N, Bictash M, Ferrari P, Bingham SA. Biomarkers in nutritional epidemiology: applications, needs and new horizon. Huma Genet. 2009; 125: 507-25.
11. Kyrø C, Olsen A, Landberg R, Skeie G, Loft S, Åman P, et al. Plasma alkylresorcinols, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake and incidence of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: djt352.
12. Potter JD. Nutritional epidemiology: There's life in the old dog yet! Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2015; 24: 323-30.

Evidencia actual sobre la relación de alimentos y nutrientes con los tipos más frecuentes de cáncer

9

A. Agudo Trigueros, E. Atalah Samur, C. A. González Svatetz, L. T. López Carrillo y A. Navarro

PREGUNTAS CLAVE

- **Para cada uno de los tumores más frecuentes, ¿cuáles son las evidencias epidemiológicas actualizadas sobre su potencial relación con alimentos y nutrientes que pueden aumentar el riesgo de cáncer?**
- **Para cada uno de los tumores más frecuentes, ¿que evidencias epidemiológicas actualizadas existen sobre su potencial relación con alimentos y nutrientes que pueden reducir el riesgo de cáncer?**
- **¿Cuáles podrían ser los potenciales mecanismos de acción?**

INTRODUCCIÓN

Se presentan a continuación las evidencias epidemiológicas más actualizadas y que aportan un mayor grado de certeza sobre la probabilidad de que el consumo de alimentos, macronutrientes, vitaminas y minerales pueda aumentar o reducir el riesgo de cáncer. Las evidencias sobre el efecto de los patrones de dieta, la obesidad, el consumo de alcohol, la actividad física y el efecto del consumo de alimentos sobre la supervivencia del cáncer se estudian en otros capítulos de esta misma obra. Dado que se han publicado miles de estudios, se han seleccionado sólo aquéllos que aportan un mayor grado de evidencia de una potencial asociación causal, tal como se ha descrito en el capítulo 8. Es decir, se han seleccionado en primer lugar los resultados de estudios aleatorizados de intervención, en segundo lugar los metaanálisis de estudios de cohorte y en tercer lugar los metaanálisis de estudios de casos y controles. Cuando no existen revisiones sistemáticas basadas en metaanálisis, se presentan los resultados de estudios de cohorte y, en caso de que no los hubiera, los resultados de estudios de casos y controles. El resumen de estas potenciales asociaciones se puede consultar en las tablas 16-1 y 16-2 del capítulo 16 de conclusiones.

Cáncer de cavidad oral, faringe y laringe

9.1

A. Agudo Trigueros

INTRODUCCIÓN

Estos tipos de cáncer son los principales grupos de tumores que se clasifican habitualmente bajo el epígrafe de cánceres de cabeza y cuello. Constituyen un grupo heterogéneo que engloba estructuras anatómicas que pertenecen tanto al aparato digestivo como al respiratorio, que a su vez incluyen órganos diferentes (por ejemplo, labio, lengua, encías, paladar, glándulas salivales en la cavidad oral) y regiones diferenciadas (por ejemplo, orofaringe, nasofaringe o hipofaringe, dentro de la faringe). Histológicamente, la mayoría de estos tumores aparecen en el epitelio escamoso que recubre las cavidades oral, faríngea y laríngea.

La causa principal de este grupo de tumores es el tabaco, especialmente el hábito de fumar, pero también el consumo de otras formas de tabaco, como por ejemplo el mascado[1]. Otro factor de riesgo importante es el consumo de alcohol, especialmente por su posible interacción con el tabaco. Otras potenciales causas de estos tumores son algunos virus, como el del papiloma humano y, en la nasofaringe, el virus de Epstein-Barr, así como la exposición a algunos tóxicos ocupacionales o ambientales, la deficiente higiene bucal y algunos factores de la dieta.

ALIMENTOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Alcohol y bebidas alcohólicas

El consumo de alcohol y de bebidas alcohólicas es, después del tabaco, la principal causa de cáncer de cavidad oral, faringe y laringe (véase el capítulo 10).

Pescado salado

La salazón es un método de conservación del pescado consistente en cubrir o sumergir el pescado en sal y secarlo posteriormente, en general al aire libre. La posibilidad cada vez más extendida de la conservación en frío ha permitido que la salazón se utilice menos en la mayoría de los países desarrollados, aunque sigue siendo un método de conservación habitual en algunas regiones del mundo, como por ejemplo en determinadas zonas de Asia, África y especialmente China. Dependiendo de la cantidad de sal, las condiciones ambientales (temperatura y humedad) y las condiciones previas antes de salarlo, el pescado sufrirá un mayor o menor grado de fermentación o incluso la posible contaminación por ciertos insectos.

En la zona costera del sur China, el cáncer de nasofaringe es relativamente frecuente, mientras que en general se trata de un tumor relativamente raro[1]; el motivo es que en esta región es muy frecuente el consumo de pescado salado por el método tradicional (*estilo cantonés*). Un estudio de cohorte y diversos estudios de casos y controles han evaluado el riesgo de cáncer de la nasofaringe y el consumo de pescado salado al estilo cantonés en diferentes edades[2]. El único estudio de cohorte realizado en adultos encontró una relación inversa entre el consumo de pescado salado y el riesgo de cáncer. En cuanto a los estudios de casos y controles, se han evaluado metaanálisis sobre el consumo de pescado salado en nueve estudios en adultos, otros nueve a los 10 años de edad, y cinco a los 3 años de edad; así, por cada ración semanal de consumo el incremento de riesgo de cáncer de nasofaringe fue, respectivamente, del 28 %, 35 % y 42 % (en todos los casos fue estadísticamente significativo)[2,3]. Estos resultados son similares a los

reportados, tanto en adultos como en niños, en un estudio reciente llevado a cabo en Guandong[4].

La salazón tradicional del pescado en el litoral del sur de China utiliza una mayor cantidad de sal que la que se emplea en zonas del norte del país, y el secado tiene lugar a una temperatura más cálida y con un mayor grado de humedad, por lo que el proceso de fermentación presenta condiciones diferentes. El pescado conservado al estilo cantonés tiene considerables cantidades de nitrato y nitrosaminas, que podrían ser, al menos parcialmente, responsables de su efecto cancerígeno[2,5]. Diversas nitrosaminas son mutagénicas en animales; además, su posible efecto se ve reforzado por estudios que indican que existe un mayor riesgo en personas con ciertos polimorfismos en el gen *CYP2E1*; este gen se expresa en la mucosa de la nasofaringe y la enzima CYP2E1 interviene en la activación de nitrosaminas para formar aductos. También es posible que algunos componentes (no identificados) del pescado salado cantonés, o bien el proceso inflamatorio que causa en la mucosa nasofaríngea, tengan algún papel en el crecimiento y transformación maligna en las células del epitelio nasofaríngeo infectadas por el virus de Epstein-Barr. Sin embargo, aunque en las últimas décadas se ha observado un descenso de las tasas de cáncer de la nasofaringe en áreas del sur de China (Hong Kong), con una fuerte correlación con el consumo de pescado salado en la misma zona, estas correlaciones se atenúan ostensiblemente al ajustar por el incremento en el consumo de verdura fresca y el descenso en el hábito de fumar[6]. Así pues, estos dos factores, y no sólo el consumo de pescado salado, pueden ser responsables también de las elevadas tasas de cáncer de nasofaringe en el sur de China. Finalmente, debe puntualizarse que el pescado salado al estilo cantonés es una causa probable de cáncer de la nasofaringe, aunque no parece desempeñar ningún papel en la aparición de tumores de orofaringe, cavidad oral o laringe.

Consumo de mate

Entre los alimentos y componentes de la dieta para los que hay una evidencia menos establecida, uno de los más estudiados es el mate. El mate es una infusión de hierbas que habitualmente se consume muy caliente, en general en un recipiente de metal o calabaza. Es de uso frecuente en Latinoamérica, especialmente en Argentina, Uruguay, Paraguay y Brasil. Diversas revisiones de estudios de casos y controles de estos países han mostrado, en general, un incremento del riesgo para un mayor consumo de mate[2,7,8]. Un metaanálisis de cuatro estudios de casos y controles estimó que el riesgo de cáncer de cavidad oral era algo mayor del doble (riesgo relativo de 2,1, estadísticamente significativo) en los consumidores de mate con respecto a los no consumidores[9]. En general, el posible efecto del mate se atribuye al daño sobre la mucosa provocado por la agresión térmica, ya que se consume a una temperatura muy elevada; también se ha postulado que la infusión de mate contiene algunos posibles cancerígenos, como hidrocarburos aromáticos policíclicos. La evidencia, sin embargo, procede de unos pocos estudios de base hospitalaria y debe considerarse limitada.

El posible efecto del mate se atribuye al daño sobre la mucosa provocado por la agresión térmica, aunque también se ha postulado que la infusión de mate contiene posibles cancerígenos, como hidrocarburos aromáticos policíclicos.

ALIMENTOS QUE PUEDEN REDUCIR EL RIESGO

Fruta

Una gran cantidad de estudios observacionales, con un predominio de casos y controles, han analizado la asociación del consumo de fruta con el riesgo de tumores de cavidad oral, faringe y laringe, la mayoría de los cuales han encontrado una relación inversa. Un metaanálisis de siete estudios de casos y controles estimó una reducción significativa del riesgo del 28 % por

cada 100 g diarios de fruta[2]. El único estudio de cohorte incluido en la misma revisión[2] estimó una reducción significativa del riesgo del 18 % para un consumo diario de 100 g de fruta. Cuando el análisis se restringió a los cítricos, la reducción del riesgo fue del 25 % por cada 50 g/día, también significativa. En los estudios mencionados también fue posible cierto análisis de la dosis-respuesta, en el que se aprecia que el efecto protector no es claramente lineal; más bien se sugiere que la mayor parte del efecto se observa con el primer incremento de consumo, es decir, que hay un marcado efecto por consumir fruta, aun en cantidades pequeñas, respecto a no consumir, pero luego no parece haber una reducción sustancial del riesgo con el aumento del consumo, o al menos esa reducción no es lineal[2].

Con posterioridad se han publicado algunos estudios prospectivos con un gran número de casos, así como análisis combinados de estudios de casos y controles. En la cohorte europea *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) se observó una disminución significativa del riesgo del 40 % para el quintil superior de consumo de fruta respecto al menor, que era del 24 % en el caso de los cítricos[10]. De hecho, para frutas se observaron reducciones significativas del riesgo para todos los quintiles al compararlos con el primero. En congruencia con este patrón, no se observó una relación lineal en la dosis-respuesta: así, para un consumo inferior a 120 g/día había una relación inversa significativa entre el consumo de fruta y el riesgo de cáncer, mientras que para consumos superiores a 120 g/día no se observó relación alguna. Debe hacerse notar que este estudio incluía 352 casos, de los cuales 268 eran cánceres de boca, faringe y laringe, y 84 de esófago; los resultados se refieren al conjunto de los 352 casos, sin diferenciar localizaciones. La cohorte americana del *National Institutes of Health-American Association of Retired Persons* (NIH-AARP), en un análisis que incluyó 787 casos, encontró una asociación inversa pero no significativa entre el consumo de frutas y los tumores de cavidad oral, orofaringe y laringe[11]. Finalmente, en un análisis combinado de diversos estudios de casos y controles que incluyó 14.500 casos y 22.700 controles, reportó una reducción del riesgo significativa del 48 % para los consumidores de gran cantidad de frutas (cuarto cuartil) al compararlos con los del primer cuartil; la reducción fue del 34 % para los cítricos, también significativa[12]. La asociación se mantenía al analizar por separado los tumores de cavidad oral, faringe y laringe. Como se había observado previamente en un estudio de cohorte, la reducción del riesgo es significativa para todos los niveles de consumo (segundo, tercer y cuarto cuartiles) al compararlos con el nivel de consumo más bajo (primer cuartil).

Las frutas son una fuente importante de vitamina C y otros antioxidantes, como carotenoides, polifenoles y flavonoides[2]. Sin embargo, la evidencia disponible a día de hoy proviene mayoritariamente de estudios retrospectivos; por otra parte, aunque la mayoría de las asociaciones mencionadas se ajustan por el consumo de tabaco y alcohol, la gran influencia de estos dos determinantes en el riesgo de este tipo de tumores hace que no pueda descartarse totalmente cierto grado de confusión residual.

Verduras y hortalizas (excepto tubérculos y legumbres)

En el segundo informe del *World Cancer Research Fund*[2], la mayoría de los resultados provienen de estudios de casos y controles, así como de algunos análisis ecológicos, pero no hay estudios prospectivos. La mayoría muestran una asociación inversa, y un metaanálisis de cuatro estudios que presentaban datos cuantitativos estimó una reducción significativa del 28 % en el riesgo de tumores de boca, faringe y laringe por cada 50 g diarios de verduras. Al igual que en el caso de la fruta, el efecto principal se observa en las personas que consumen verdura, incluso en cantidades pequeñas, en comparación con los no consumidores, aunque no parece haber un efecto lineal. Posteriormente, los mismos estudios prospectivos que habían analizado el consumo de fruta lo hicieron también con el consumo de verdura. En el

estudio EPIC[10] no se observó ninguna asociación significativa entre los tumores de cabeza y cuello y el consumo de verduras, aunque sí se constató una reducción significativa para el consumo combinado de fruta y verdura, con un patrón similar al descrito anteriormente para la fruta sola. En cambio, la cohorte americana del NIH-AARP[11] sí mostró una reducción significativa del riesgo del 35 % para los consumidores de grandes cantidades de verdura (quinto quintil) respecto a los del primer quintil; al analizar este efecto para localizaciones específicas, la reducción siguió siendo significativa para los cánceres de cavidad oral. En el análisis combinado de 22 estudios de casos y controles[12] se observó una reducción significativa del 32 % para los consumidores del cuarto cuartil de consumo de verdura comparados con los del primer cuartil. De hecho, como en el caso de la fruta, la reducción del riesgo seguía siendo considerable para todos los niveles de consumo (segundo, tercero y cuarto cuartiles); de forma análoga a la fruta, también la asociación seguía siendo significativa al analizar por separado los cánceres de cavidad oral, faringe y laringe. Finalmente, en este mismo estudio se analizó el efecto específico del folato[13]. Se observó una reducción significativa del riesgo del 35 % para el quinto respecto al primer quintil de consumo de folato, incluyendo el de los suplementos; cuando el análisis se restringió al consumo de folato de fuentes naturales (principalmente verduras) el efecto siguió siendo significativo sólo para los cánceres de cavidad oral, con una reducción del riesgo del 36 %. Este estudio sugiere también una interacción entre el consumo de folato y alcohol.

El efecto principal se observa en las personas que consumen verdura, incluso en cantidades pequeñas, en comparación con los no consumidores, aunque no parece haber un efecto lineal.

Las verduras y hortalizas son una fuente importante de diversos nutrientes y componentes bioactivos (además del ácido fólico) con posible efecto anticarcinógeno, como fibra, carotenoides, selenio, glucosinolatos, indoles, ácido ascórbico, flavonoides y fitoestrógenos (véase el capítulo 4).

Carotenoides y alimentos que contienen carotenoides y otras vitaminas

Teniendo en cuenta las principales fuentes de carotenoides, en los apartados anteriores sobre frutas y verduras se han evaluado de forma indirecta sus posibles efectos sobre los tumores de cavidad oral, faringe y laringe. Sin embargo, algunos estudios han evaluado específicamente la relación de estos tumores con los niveles séricos o la ingesta de carotenoides, así como con subgrupos específicos de estos compuestos[2]. En este sentido, en un estudio de cohorte se observó un efecto significativo (reducción del riesgo del 78 %) al comparar los niveles séricos más elevados con respecto a los más bajos, ajustando por consumo de tabaco. Un efecto similar se observó en dos estudios de casos y controles para la ingesta de carotenoides. Se observó también una asociación inversa (en general, aunque no siempre significativa) entre el riesgo de cáncer de cavidad oral, faringe y laringe y la ingesta de carotenoides con actividad provitamina A, beta-caroteno y licopeno. Como se ha mencionado, los carotenoides ejercen diversos mecanismos que pueden influir en la carcinogénesis pero, de forma análoga a las frutas y verduras, la evidencia de su efecto protector sobre los cánceres de cavidad oral, faringe y laringe se considera probable[2].

Finalmente, en un consorcio de estudios de casos y controles se analizó el efecto de suplementos de vitaminas y minerales en doce estudios, con aproximadamente 7.000 casos y más de 6.300 controles[16]. Tras ajustar por los principales factores de riesgo de los cánceres de cavidad oral, faringe y laringe, se observó una reducción significativa del riesgo para el consumo de suplementos de vitamina C (24 %) y calcio (36 %), en relación con los que no los consumían. No se observó ninguna asociación

significativa para el consumo de suplementos de multivitaminas, vitamina A, vitamina E, beta-caroteno, hierro, selenio o cinc.

Consumo de café

Un análisis combinado de nueve estudios con algo más de 5.000 casos y 9.000 controles observó una reducción significativa del 4 % del riesgo de cáncer de cavidad oral y faringe para los consumidores de una taza diaria de café (con cafeína) respecto a los que no tomaban café; la reducción del riesgo llegaba al 39 % para los consumidores de cuatro o más tazas al día[17]. No se observó asociación para los casos de cáncer de laringe. Tampoco se constató ninguna asociación significativa en ninguna localización para el consumo de café descafeinado o de té. El café es una fuente importante de algunos compuestos antioxidantes, como polifenoles, pero éstos se encuentran también en el café descafeinado, por lo que no es fácil la interpretación de estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernard W, Stewart BW, Wild CP, editores. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49: 1374-403.
4. Jia WH, Luo XY, Feng BJ, Ruan HL, Bei JX, Liu WS, et al. Traditional Cantonese diet and nasopharyngeal carcinoma risk: a large-scale case-control study in Guangdong, China. BMC Cancer. 2010; 10: 446.
5. Tsao SW, Yip YL, Tsang CM, Pang PS, Lau VM, Zhang G, et al. Etiological factors of nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2014; 50: 330-8.
6. Lau HY, Leung CM, Chan YH, Lee AW, Kwong DL, Lung ML, et al. Secular trends of salted fish consumption and nasopharyngeal carcinoma: a multi-jurisdiction ecological study in 8 regions from 3 continents. BMC Cancer. 2013; 13: 298.
7. Loria D, Barrios E, Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. Rev Panam Salud Publica. 2009; 25: 530-9.
8. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Acosta G, Correa P, et al. Mate consumption and risk of oral cancer: Case-control study in Uruguay. Head Neck. 2013; 35: 1091-5.
9. Dasanayake AP, Silverman AJ, Warnakulasuriya S. Maté drinking and oral and oro-pharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol. 2010; 46: 82-6.
10. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aerodigestive tract: the prospective EPIC-study. Cancer Causes Control. 2006; 17: 957-69.
11. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. Int J Cancer. 2008; 122: 2330-6.
12. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. Cancer Causes Control. 2012; 23: 69-88.
13. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Int J Cancer. 2015; 136: 904-14.
14. Maiani G, Castón MJ, Catasta G, Toti E, Cambrodón IG, Bysted A, et al. Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. Mol Nutr Food Res. 2009; 53 (Supl 2): S194-218.
15. Chatterjee M, Roy K, Janarthan M, Das S, Chatterjee M. Biological activity of carotenoids: its implications in cancer risk and prevention. Curr Pharm Biotechnol. 2012; 13:180-90.
16. Li Q, Chuang SC, Eluf-Neto J, Menezes A, Matos E, Koifman S, et al. Vitamin or mineral supplement intake and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the INHANCE consortium. Int J Cancer. 2012; 131: 1686-99.
17. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, Turati F, Winn DM, Levi F, et al. Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 1723-36.

9.2 Cáncer de esófago

C. A. González Svatetz

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es la sexta causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo. Hay dos tipos histológicos principales de cáncer de esófago: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma, que se diferencian en las tendencias y en algunos factores de riesgo. En áreas geográficas de alto riesgo (como en Asia y Latinoamérica) el tipo escamoso es el predominante. Por el contrario, el adenocarcinoma muestra una tendencia creciente en muchos países de Europa y Estados Unidos y ha pasado a ser el más frecuente. El cáncer de esófago tiene una alta mortalidad y es uno de los tumores con mayores diferencias geográficas en su incidencia. El consumo de tabaco es un factor de riesgo establecido del cáncer de esófago. Asimismo, algunos factores alimentarios pueden estar asociados a ambos tipos de tumores, mientras que el alcohol se relaciona únicamente con los escamosos y la obesidad y el reflujo gastroesofágico con los adenocarcinomas.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Carne roja y carne procesada

Se han realizado varios metaanálisis sobre el consumo de carne roja y carne procesada y el riesgo de cáncer de esófago. El metaanálisis que incluye un mayor número de estudios de cohorte (cuatro en total)[1] encuentra un aumento significativo del riesgo del 26 % cuando se compara el consumo más alto con el consumo más bajo. El aumento del riesgo se observa tanto para los tumores de tipo escamoso, como para los adenocarcinomas. En relación con el consumo de carne procesada, y basándose sólo en tres estudios de cohorte, se observa un incremento no significativo del 25 %. Los riesgos son más elevados y significativos tanto para la carne roja como para la procesada para los estudios de casos y controles.

La carne roja puede aumentar el riesgo por su aporte de hierro orgánico y las carnes procesadas por el aporte de nitrosaminas ya formadas, así como de nitritos que intervienen en la formación endógena de nitrosaminas. La carne roja cocinada a altas temperaturas y en contacto con el fuego (a la parrilla) genera compuestos potencialmente carcinógenos, como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos policíclicos aromáticos.

La carne roja puede aumentar el riesgo de cáncer por su aporte de hierro orgánico, y las carnes procesadas por el aporte de nitrosaminas exógenas ya formadas, así como de nitritos y nitratos.

Alcohol

El alcohol es un factor reconocido de riesgo para los tumores de tipo escamoso, como se expone en el capítulo 10. Sin embargo, no se considera un factor de riesgo para el adenocarcinoma de esófago.

Obesidad y sobrepeso

El sobrepeso y la obesidad son factores reconocidos de riesgo de adenocarcinoma de esófago (véase el capítulo 14). No existe, en cambio, asociación alguna de la obesidad con los tumores de tipo escamoso.

Consumo de mate

Como ya se describió en el capítulo 11, el consumo de mate puede aumentar el riesgo de cáncer de esófago, que podría deberse principalmente al efecto irritante del agua caliente sobre la mucosa.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN DISMINUIR EL RIESGO

Frutas y verduras

Los estudios epidemiológicos han demostrado desde hace años que el elevado consumo de frutas y verduras se asocia negativamente con la incidencia de cáncer de esófago. Un metaanálisis sobre los carcinomas de tipo escamoso[2] ha constatado, sobre la base de los resultados de cinco estudios de cohorte, una disminución significativa del riesgo del 32 % cuando se compara un consumo alto con un escaso consumo de frutas. La reducción del riesgo es algo más baja y no significativa para el consumo de verduras. El efecto es mucho mayor y significativo para los estudios de casos y controles.

Los estudios epidemiológicos han demostrado desde hace años que el elevado consumo de frutas y verduras se asocia negativamente con la incidencia de cáncer de esófago.

Otro metaanálisis sobre los adenocarcinomas de esófago[3] observó una reducción no significativa del 24 % para las verduras (comparando también un consumo elevado frente a uno bajo) y la inexistencia de una asociación con el alto consumo de frutas, pero basándose sólo en tres estudios de cohorte. Los seis estudios de casos y controles muestran una reducción significativa del riesgo tanto para las frutas como para las verduras.

El efecto protector de las frutas y verduras es biológicamente plausible, dado que aportan vitaminas, antioxidantes y compuestos bioactivos que pueden tener un efecto beneficioso frente al cáncer, ya que inhiben la formación endógena de carcinógenos y reducen el estrés oxidativo y la inflamación.

Vitamina C, vitamina E y carotenoides

Las frutas y verduras son una fuente importante de estas vitaminas antioxidantes. Hasta la fecha, no hay muchos estudios epidemiológicos que hayan evaluado su efecto sobre el cáncer de esófago. Un metaanálisis[4] de estudios observacionales observó una reducción significativa del riesgo del 51 % para la vitamina C, del 54 % para el beta-caroteno y del 20 % para la vitamina E, al comparar el alto con el bajo consumo; sin embargo, este metaanálisis se basa sólo en un estudio de cohorte y nueve estudios de casos y controles, de modo que hacen falta más estudios de cohorte para obtener conclusiones más sólidas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choi Y, Song S, Song Y, Lee JE. Consumption of red and processed meat and esophageal cancer risk: meta-analysis.World J Gastroenterol. 2013; 19: 1020-9.
2. Liu J, Wang J, Leng Y, Lv C. Intake of fruit and vegetables and risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Int J Cancer. 2013; 133: 473-85.
3. Li B, Jiang G, Zhang G, Xue Q, Zhang H, Wang C, et al. Intake of vegetables and fruit and risk of esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. Eur J Nutr. 2014; 53: 1511-21.
4. Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 2323-31.

9.3 Cáncer de pulmón

A. Agudo Trigueros

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente en el mundo, con 1,8 millones de casos diagnosticados en 2012, de los que casi el 60 % corresponde a países en vías de desarrollo, y 1,6 millones de muertes[1]. Tradicionalmente se han distinguido dos tipos principales de cáncer de pulmón: el de células pequeñas (10-15 %) y el resto; estos últimos incluyen tres tipos histológicos principales: carcinoma escamoso (30-35 %), adenocarcinoma (30-45 %) y carcinoma de células grandes (10 %). Además, actualmente se consideran diversos subtipos según sus características moleculares. El cáncer de pulmón es muy agresivo, y tiene una supervivencia a los 5 años del 10-15 %[2]. La principal causa de cáncer de pulmón es el hábito de fumar, responsable del 80-90 % de todos los casos; el tabaco es un factor de riesgo de todos los tipos de cáncer de pulmón. Además del tabaco, son causas de cáncer de pulmón la exposición ocupacional a diversos carcinógenos químicos (amianto, arsénico, uranio y ciertos gases y metales), así como la contaminación atmosférica y la exposición al radón[2].

ALIMENTOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Arsénico en el agua de consumo

Diversas organizaciones y agencias evaluadoras[3] han reconocido el arsénico inorgánico como carcinógeno para el hombre no sólo como una causa de cáncer de pulmón, sino también de otros tumores, así como causante de otros problemas de salud (véase el capítulo 7). La exposición humana a arsénico inorgánico se produce sobre todo por el consumo de aguas superficiales contaminadas, así como por el arsénico contenido en los alimentos preparados o cultivados con agua contaminada. La contaminación del agua por arsénico obedece sobre todo a condiciones naturales de tipo geológico, aunque una parte de la contaminación puede deberse a actividades humanas. Se han detectado concentraciones elevadas de arsénico en el agua de diversas áreas geográficas: India (especialmente Bangladesh), sudeste de Asia, China, Taiwán, Argentina (sobre todo en la provincia de Córdoba), Chile, México y otras áreas de América del norte. En estas zonas son habituales concentraciones entre 10 y 200 µg/L, aunque con frecuencia son superiores a 200 µg/L (10 µg/L es el máximo límite tolerable establecido por la Organización Mundial de la Salud)[4].

El arsénico inorgánico se considera un carcinógeno para el hombre no sólo como una causa de cáncer de pulmón, sino también de otros tumores, así como causante de otros problemas de salud.

La evidencia disponible sobre la asociación de la exposición al arsénico con el cáncer de pulmón proviene de algunos estudios de cohorte (especialmente de Taiwán y Japón), de casos y controles y, sobre todo, de diversos estudios ecológicos[2,3,5]. La comparación de grupos de población que consumen agua contaminada, así como la comparación de quienes consumen agua con niveles elevados respecto a los de niveles bajos de concentración de arsénico estimó que el riesgo de cáncer de pulmón se triplica. Por otra parte, en estudios ecológi-

cos se observa una clara correlación entre el riesgo de cáncer de pulmón y las concentraciones crecientes de arsénico en el agua. Además de los diversos mecanismos biológicos que podrían explicar el efecto cancerígeno del arsénico en general, se ha observado la inducción de cáncer de pulmón mediante arsénico en el agua en experimentación animal. En el capítulo 7 se ofrece información detallada sobre la exposición al arsénico en la dieta, sus efectos sobre diversos tumores y sus mecanismos de carcinogénesis.

Carne y pescado

En los últimos años se han publicado algunas revisiones sobre el posible efecto de la carne y el pescado en el riesgo de cáncer de pulmón. Un metaanálisis de 33 estudios de casos y controles y 11 de cohorte[6] estimó un incremento significativo del riesgo de cáncer de pulmón del 34 % para el consumo de carne roja (comparando niveles altos y bajos de consumo), y aunque el efecto se reduce al 20 % para los prospectivos, sigue siendo significativo. El riesgo se mantiene también en fumadores, exfumadores y no fumadores, así como para varones y mujeres, y para los principales tipos histológicos de cáncer de pulmón. No se observó asociación para las carnes procesadas, la carne de ave ni el pescado. Otro metaanálisis de 20 estudios[7] ha estimado una reducción del 21 % para el consumo elevado de pescado, aunque la mayoría son estudios de casos y controles y hay una gran heterogeneidad; de modo que restringiendo el análisis a los tres estudios prospectivos, no se ha constatado una asociación significativa entre el consumo de pescado y el riesgo de cáncer de pulmón.

Suplementos de beta-caroteno

La gran cantidad y consistencia de los estudios (entre ellos, muchos de casos y controles) que demuestran un fuerte efecto de la ingesta de fruta y verdura en el cáncer de pulmón, hizo que se promovieran ensayos con suplementos, a dosis farmacológicas, de los componentes de frutas y verduras a los que se atribuían dichos efectos (véase el apartado sobre carotenoides y cáncer de pulmón en este mismo capítulo); uno de los compuestos más utilizados fue el beta-caroteno[2]. Uno de estos ensayos, realizado en fumadores, inesperadamente reportó un incremento significativo del 18 % en el riesgo de cáncer de pulmón en quienes recibían suplementos de beta-caroteno[8]. Este hecho hizo que se replanteara la cuestión de la transposición directa de los hallazgos en estudios observacionales a estudios de intervención, y muy especialmente la consideración sobre dos cuestiones asociadas: primero, el posible efecto diferencial de una misma sustancia de forma aislada o como parte de la dieta, y por otra parte, el posible efecto diferencial de un mismo compuesto a dosis farmacológicas o a los niveles mucho menores como componentes de la ingesta. Un metaanálisis reciente de ocho ensayos clínicos aleatorizados (que incluía casi 200.000 participantes y más de 1.800 casos) observó un incremento significativo del 13 % de la incidencia de cáncer de pulmón en quienes tomaban suplementos de beta-caroteno[9]. El incremento del riesgo es significativo tanto en los ensayos en los que el suplemento es sólo de beta-caroteno como en los que contienen también otros antioxidantes. No se observó un efecto significativo en dos ensayos en los que la dosis de beta-caroteno era inferior a 15 mg/día, pero sí en los que la dosis diaria era de 20 a 30 mg. Asimismo, el efecto era más marcado (con un incremento del riesgo del 20 %) en los dos ensayos que sólo incluyeron participantes de alto riesgo (fumadores y trabajadores del amianto). Aunque todavía no está claro, el principal mecanismo biológico para explicar estos resultados proviene de estudios experimentales en los que se ha puesto de manifiesto un efecto prooxidante del beta-caroteno administrado a dosis elevadas, que puede producir daño oxidativo del ADN y modificar la proliferación celular y la apoptosis en células expuestas a condensados del humo del tabaco[9]. Estas evidencias justi-

fican que en algunas revisiones se considere que el efecto perjudicial de los suplementos de beta-caroteno sobre el cáncer de pulmón sólo concierne a los fumadores[2].

ALIMENTOS QUE PUEDEN REDUCIR EL RIESGO

Fruta

Una gran cantidad de estudios observacionales, prospectivos y retrospectivos han analizado la posible asociación del consumo de fruta con el riesgo de cáncer de pulmón, y la mayoría de ellos han encontrado una relación inversa. Un metaanálisis de 14 estudios de cohorte estimó una reducción significativa en el riesgo de cáncer de pulmón del 16 % por cada 80 g/día de consumo (aproximadamente una ración estándar) de fruta[2]. Asimismo, un análisis combinado de ocho cohortes (unos 3.200 casos) estimó una reducción significativa del 23 % para las personas en el grupo de mayor consumo respecto a los de menor consumo, con una tendencia también significativa[2]. Sin embargo, algunos estudios prospectivos posteriores, con un dilatado seguimiento (aproximadamente 8 años) y un número considerable de casos, han observado un efecto menor. En el estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)[10], con 1.830 casos, aunque se observó una reducción significativa del 20 % para los consumidores del quintil superior respecto al quintil de menor consumo, no se constató un efecto significativo al analizar la ingesta de forma cuantitativa (por 100 g/día) en el conjunto; la única reducción significativa se observó entre los fumadores con tumores de tipo escamoso. En el estudio norte americano de *National Institutes of Health-American Association of Retired Persons* (NIH-AARP), con 6.035 casos, no se encontró ninguna asociación significativa en mujeres; en los varones sólo se objetivó una reducción significativa del riesgo para algunos grupos, pero no para el consumo total de fruta[11]. En el cáncer de pulmón, el efecto del tabaco es tan determinante que siempre es posible un cierto efecto de confusión residual.

La mayoría de los estudios que han analizado la posible asociación del consumo de fruta con el riesgo de cáncer de pulmón han comunicado una relación inversa.

Carotenoides y alimentos que contienen carotenoides

Las principales fuentes de carotenoides se describen en los capítulos 3 y 4. Las fuentes y los efectos se han revisado ampliamente[12].

Aunque los efectos de los carotenoides ya se habían analizado previamente en una gran cantidad de estudios observacionales[2], una revisión más reciente se ha centrado en estudios prospectivos, prestando especial atención al ajuste por tabaco[13]. De los 16 estudios que analizaron la ingesta de carotenoides, 8 reportaron los efectos ajustados por tabaco; el efecto combinado (comparando los niveles más altos de ingesta con los de ingesta más baja) fue de una reducción significativa del 21 % del riesgo de cáncer de pulmón. En los 4 estudios en los que es posible un análisis de la relación dosis-respuesta se observó una reducción significativa del 2 % por cada 1 mg/día. En el análisis de compuestos específicos (niveles altos frente a bajos de ingesta), se encontró una reducción del riesgo para todos, pero sólo fue significativa para la beta-criptoxantina y el licopeno. Por otra parte, el efecto de los carotenoides (todos los compuestos) fue más marcado en los fumadores. Finalmente, este mismo análisis también reporta un efecto significativo de reducción del riesgo de cáncer de pulmón en relación con los niveles de carotenoides en suero[13].

Vitamina C

Un reciente metaanálisis[14], que incluyó 21 estudios epidemiológicos (14 de cohorte y 7 de casos y controles), constató una reducción sig-

nificativa del 11 % del riesgo al comparar la alta frente a la baja ingesta de vitamina C; el efecto se observó especialmente en estudios de cohorte, en varones y en los fumadores actuales (con una reducción significativa). No se constató, sin embargo, una reducción del riesgo en los que nunca habían fumado. Se observó además una relación dosis-respuesta con una reducción significativa del riesgo del 7 % por cada 100 mg/día de incremento de la ingesta. La asociación es plausible teniendo en cuenta que la vitamina C es un potente antioxidante y el tabaco es una fuente importante de oxidantes.

Consumo de flavonoides

Aunque el posible efecto protector mostrado por el consumo elevado de fruta y verdura se ha atribuido sobre todo a su aporte de provitamina A (carotenos) y algunas otras vitaminas, como la vitamina E (tocoferol), se ha considerado también el efecto de otros componentes bioactivos de los alimentos de origen vegetal. Entre ellos destacan los flavonoides, a los que se atribuye, entre otras actividades, un gran potencial antioxidante[15]. Los flavonoides forman parte de un amplio grupo de compuestos polifenólicos hidrosolubles, e incluyen a su vez diversos subgrupos: flavononas, flavonas, flavonoles, flavandioles, flavanoles y antocianinas. Recientemente se han publicado algunas revisiones sistemáticas[15,16] y un metaanálisis[17] sobre su posible asociación con el cáncer de pulmón. El metaanálisis incluye ocho estudios prospectivos y cuatro de casos y controles; el efecto estimado del consumo elevado respecto al bajo consumo de flavonoides es de una reducción significativa del 24 % del riesgo de cáncer de pulmón. En los estudios en los que fue posible un análisis cuantitativo de la asociación, se constató una reducción significativa del 10 % en el riesgo de cáncer de pulmón por cada 20 mg/día de flavonoides. El efecto es mayor en los estudios prospectivos, en los varones y en fumadores. Prácticamente todos los componentes individuales analizados presentan una asociación inversa con el cáncer de pulmón, aunque sólo es estadísticamente significativa para el kaempferol[17].

Vitaminas del grupo B

Un reciente estudio prospectivo ha observado una asociación inversa significativa entre el riesgo de cáncer de pulmón y niveles séricos de vitamina B_6 (piridoxina) y de metionina[18]; el efecto era similar en fumadores, exfumadores y no fumadores. Las fuentes de vitamina B_6 en la dieta son muy variadas, como la carne, el pescado y algunas frutas y verduras, mientras que las principales fuentes de metionina son las proteínas de origen animal, así como algunos frutos secos y semillas. Sin embargo, a diferencia de los niveles séricos, no se encontró asociación alguna entre la ingesta de vitamina B_6 o metionina y el cáncer de pulmón.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015; 136: E359-86.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
3. Evaluation of certain contaminants in food: 72nd report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO technical report series nº 959. WHO; 2011.
4. Exposure to arsenic: A major public health concern. Preventing disease through healthy environments. World Health Organization; 2000.
5. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens. Part C: Arsenic, metals, fibres, and dusts (Volume 100C). IARC-WHO; 2012.
6. Yang WS, Wong MY, Vogtmann E, Tang RQ, Xie L, Yang YS, et al. Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. Ann Oncol. 2012; 23: 3163-70.
7. Song J, Su H, Wang BL, Zhou YY, Guo LL. Fish con-

sumption and lung cancer risk: systematic review and meta-analysis. Nutr Cancer. 2014; 66: 539-49.
8. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med. 1994; 330: 1029-35.
9. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010; 127: 172-84.
10. Büchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, Linseisen J, Boshuizen HC, Kiemeney LA, Ros MM, et al. Fruits and vegetables consumption and the risk of histological subtypes of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Cancer Causes Control. 2010; 21: 357-71.
11. Wright ME, Park Y, Subar AF, Freedman ND, Albanes D, Hollenbeck A, et al. Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. Am J Epidemiol. 2008; 168: 1024-34.
12. Maiani G, Castón MJ, Catasta G, Toti E, Cambrodón IG, Bysted A, et al. Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. Mol Nutr Food Res. 2009; 53 (Supl 2): S194-218.
13. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, Chen L, Lam TK, et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2008; 88: 372-83.
14. Luo J, Shen L, Zheng D. Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose-response meta-analysis. Sci Rep. 2014; 4: 6161.
15. García-Tirado J, Rieger-Reyes C, Saz-Peiró P. Effect of flavonoids in the prevention of lung cancer: systematic review. Med Clin (Barc). 2012; 139: 358-63.
16. Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. J Nutr. 2008; 138: 1561S-6S.
17. Tang NP, Zhou B, Wang B, Yu RB, Ma J. Flavonoids intake and risk of lung cancer: a meta-analysis. Jpn J Clin Oncol. 2009; 39: 352-9.
18. Johansson M, Relton C, Ueland PM, Vollset SE, Midttun Ø, Nygård O, et al. Serum B vitamin levels and risk of lung cancer. JAMA. 2010; 303: 2377-85.

9.4 Cáncer de estómago

L. T. López Carrillo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de estómago o gástrico tiene dos localizaciones anatómicas habituales: los tumores localizados en la parte alta, adyacente al esófago, que se denomina cardias (que pueden representar entre un 10 % y un 20 % de los tumores gástricos), y los tumores distales, que se localizan en el resto del estómago, e incluyen los del antro, el cuerpo y las curvaturas menor y mayor, y que son los más frecuentes. Desde el punto de vista del tipo histológico, la gran mayoría son adenocarcinomas (más del 90 %), y entre ellos hay dos subtipos: intestinal y difuso. Esta distinción es importante porque en algunos estudios se describen factores de riesgo distintos para cada uno de estos subtipos, especialmente para los anatómicos.

La evidencia aceptada es que los tumores del cardias no están asociados a la infección por el *Helicobacter pylori,* una causa considerada como necesaria pero no suficiente para tumores distales gástricos. El tabaco es también una causa establecida, mientras que la dieta, el consumo de alcohol y la obesidad son factores que podrían estar desempeñando un papel importante junto con la susceptibilidad genética.

ALIMENTOS Y NUTRIENTES QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER

Sal y alimentos salados

El consumo de sal y alimentos salados se ha asociado consistentemente con el aumento del riesgo de cáncer gástrico, con una clara respuesta a la dosis. El consumo elevado de sal produce una irritación crónica de la mucosa gástrica e incrementa la proliferación celular y la colonización de *Helicobacter pylori* y el daño que la infección crónica por dicha bacteria induce en la mucosa gástrica, por lo cual puede ser considerada como un cocarcinógeno del estómago[1].

El consumo de sal y alimentos salados se ha asociado consistentemente con el aumento del riesgo de cáncer gástrico, con una clara respuesta a la dosis.

De acuerdo con la evidencia de siete estudios que evaluaron sujetos prospectivamente durante una media de 10,4 años, aquéllos con una ingestión alta y moderadamente alta de sal y de pescado salado tuvieron, respectivamente, un incremento del riesgo de cáncer gástrico del 68 % y del 24 % en comparación con los individuos cuya ingestión era baja o nula. Asimismo, se ha estimado que por cada gramo al día de consumo de sal, el riesgo de cáncer gástrico aumenta un 18 %[2]. La Organización Mundial de la Salud recomienda que el consumo de sal no supere los 5 g al día. La mayoría de la población adulta a nivel mundial tiene un promedio de consumo de sal de 6 g/día, que en algunos países de Asia asciende hasta 14 g/día, en cerca de 10 g/día en Europa occidental y en 7-8 g/día en el centro y sur de Latinoamérica[3].

Carne roja

El consumo de carne roja se ha asociado inconsistentemente con un incremento en el riesgo de cáncer gástrico, dependiendo del tipo de estudio epidemiológico: retrospectivos frente a prospectivos[4,5]. En estudios retrospectivos, de casos y controles, se ha estimado un incremento del riesgo significativo que varía de 37 % a 63 % al comparar la categoría de alto frente a bajo consumo de carne roja, y de 17 % por cada 100 g/día; por el contrario, no se ha observado un aumento significativo en los estudios de cohorte. Pero sólo cuatro estudios de cohorte participaron de ese metaanálisis, y en uno de ellos, la gran cohorte europea de la *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)[6], sí se observó un aumento significativo del riesgo (con relación de dosis-respuesta) para los tumores de la porción distal del estómago.

Considerando que sólo en los estudios prospectivos se tiene la certeza de que el consumo de carne roja precedió al diagnóstico de la enfermedad, esta relación sigue siendo un tema de investigación pendiente, ya que la formación endógena de compuestos carcinogénicos N-nitrosos está influenciada por el contenido *hem* de las carnes rojas[7], hipótesis que es avalada por la asociación de un indicador de la formación endógena de nitrosaminas con el cáncer gástrico distal en el mismo estudio prospectivo[8]. Asimismo, durante la cocción de la carne a altas temperaturas[9] se forman otros compuestos con potencial de producir cáncer, como las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos; por todo ello, es posible que el elevado consumo de carnes rojas sea un cofactor de riesgo del cáncer gástrico.

Carnes procesadas

Se denominan carnes procesadas a las ahumadas, curadas, saladas o que contienen diversos compuestos químicos para su conservación. En general, tienen cantidades considerables de sal (1-10 %), nitritos y hierro. Además del daño producido por la sal, ya mencionado, los nitritos son precursores de la formación de compuestos carcinógenos nitrogenados y el hierro favorece la producción de radicales libres, que en su conjunto explicaría el incremento de cáncer gástrico asociado a su consumo[10].

En estudios de cohorte, se ha estimado que el consumo de carnes procesadas incrementa significativamente un 15 % el riesgo de cáncer gástrico por cada 30 g/día[11]. Este hallazgo ha sido confirmado por otro metaanálisis[4], en el cual la evidencia sumaria de 30 estudios de casos y controles y 12 cohortes muestra un incremento del riesgo significativo del 45 % al comparar las categorías de elevado y bajo consumo de carnes procesadas en general y, en particular, del 37 % para el consumo de tocino y del 33 % para el consumo de salchichas. Al considerar el subtipo anatómico, el consumo de carnes procesadas sólo se asoció de modo significativo con un incremento del riesgo de cáncer gástrico no del cardias[4].

Chile

La ingestión de chile (género *Capsicum*), también conocido como ají picante en algunos países, se ha asociado a mayor riesgo de cáncer gástrico en más de una docena de estudios epidemiológicos retrospectivos, aunque en la actualidad no existe información a este respecto proveniente de estudios prospectivos. A nivel experimental, se ha observado que la capsaicina, sustancia activa que da picor a los chiles, aumenta el número de linfocitos y la exfoliación de las células epiteliales del intestino[12]. Es posible que la inflamación sea el mecanismo por el cual la capsaicina incremente el riesgo de cáncer gástrico, lo cual explicaría el aumento del riesgo de cerca de tres veces más en consumidores de chile, portadores del alelo adverso de la interleucina proinflamatoria IL1B-31C>T comparados con los no portadores que no consumen chile, aunque se requieren los resultados de estudios prospectivos que confirmen este hallazgo[13].

Bebidas alcohólicas

El alto consumo de alcohol se ha asociado consistentemente con un aumento en el riesgo de cáncer gástrico, con una relación de dosis-respuesta, posiblemente debido a los efectos genotóxicos del acetaldehído, uno de su metabolitos (véase el capítulo 10).

Obesidad

La obesidad se considera un factor de riesgo del cáncer gástrico (del cardias) (véase el capítulo 14).

ALIMENTOS Y NUTRIENTES QUE PUEDEN REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER

Verduras crucíferas

El consumo de verduras crucíferas (calabaza, brócoli, col, col de Bruselas y coliflor, entre otras) se ha asociado consistentemente con una disminución del riesgo de cáncer gástrico. Un metaanálisis de 6 estudios de cohorte y 16 estudios de casos y controles ha constatado una disminución del riesgo del 11 % al 22 %, dependiendo del tipo de estudio epidemiológico (prospectivos y retrospectivos, respectivamente)[14], siendo el efecto mayor para los tumores de la porción distal. Este efecto podría ser el resultado del contenido de diversos compuestos, como isocianatos e indoles con potencial actividad anticarcinógena[15,16].

Verduras del grupo *allium*

La ingestión de verduras del grupo *allium*, como el ajo y la cebolla, se ha asociado con un decremento en el riesgo de cáncer gástrico, que sería posible por su contenido en compuestos organosulfurados con potenciales efectos anticarcinógenos. A partir de estudios retrospectivos de casos y controles, se ha estimado una reducción del 20 % en dicho riesgo por cada 50 g/día de consumo de alguno de ellos[2]. Al igual que en otros alimentos antes mencionados, la evidencia de protección contra el cáncer gástrico es menos consistente en estudios longitudinales. El análisis combinado de las cuatro cohortes disponibles hasta la fecha no muestra una reducción del riesgo de cáncer gástrico por el consumo de estos alimentos[17]. Pero las dificultades para medir y cuantificar su consumo y establecer una dosis-respuesta impiden obtener una conclusión.

Se espera que el resultado de nuevos estudios longitudinales aclare esta situación en el futuro.

El consumo de verduras crucíferas (brócoli, col, col de bruselas y coliflor, entre otras) reduce del 11 % al 22 % el riesgo de cáncer de estómago.

Frutas y verduras

Las frutas, incluyendo las frutas cítricas y las no cítricas, contienen diversas sustancias (vitamina C, vitamina E, ácido fólico, flavonoides, etc.) que tienen actividad antioxidante, previenen la formación de nitrosaminas, modulan la metilación del ADN y promueven la apoptosis o la reparación del ADN, entre otros potenciales mecanismos anticarcinógenos[2]. La evidencia más reciente de un metaanálisis de 17 estudios longitudinales indica una reducción del 5 % en el riesgo de cáncer gástrico por cada 100 g de consumo de frutas[18]. No se observó, sin embargo, una asociación con el consumo total de verduras, aunque un metaanálisis de seis estudios de cohorte[2] demostró una reducción significativa con verduras verdes y amarillas. Otro metaanálisis, que incluyó 14 estudios[19], ha confirmado una disminución significativa del riesgo del 28 % asociado al alto consumo de frutas cítricas (que tienen más alto contenido de vitamina C), pero estuvo basado principalmente en estudios de casos y controles.

Fibra dietética

Un metaanálisis de 21 estudios epidemiológicos[20] ha demostrado un efecto protector del consumo de fibras dietéticas, con una reducción del 42 % cuando se compara el más alto con el más bajo consumo, con una clara respuesta a la dosis. El efecto observado fue mayor para las fibras de los cereales que para las fibras de hortalizas y frutas. Sin embargo, de los 21 estudios, únicamente dos fueron de tipo cohorte, y en ellos se observó una reducción sólo del 11 %, y que por tanto no fue significativa.

Las fibras muestran una capacidad para disminuir los niveles de nitritos en el cuerpo y reducir la formación endógena de nitrosaminas. Forman ácidos grasos de cadena corta que inducen la diferenciación celular y la apoptosis de células intestinales, y podrían por ello reducir el riesgo de cáncer gástrico, pero faltan más estudios de cohorte para confirmar esta asociación.

Tomate y licopeno

Por las propiedades antioxidantes del licopeno, el consumo de tomate que lo contiene ha sido evaluado en relación con el cáncer gástrico. Los resultados más recientes de un metaanálisis que incluyó 21 estudios sugieren una reducción del 36 % en el riesgo de cáncer gástrico por el consumo de tomate y alimentos preparados con tomate; no obstante, está basado mayormente en estudios de casos y controles, y la relevancia de esta asociación se pierde para los estudios prospectivos[21]. Por este motivo, habrá que esperar una nueva evidencia que confirme el sugestivo efecto protector.

Vitamina A, retinol y carotenoides

La vitamina A se ha relacionado de manera poco concluyente con un menor riesgo de cáncer gástrico, probablemente por su acción antioxidante y su participación en el crecimiento, proliferación y diferenciación celular[22]. La evidencia proviene principalmente de estudios retrospectivos, desarrollados en su mayoría en países occidentales, y muestra una reducción del riesgo del 35 %, lo cual no ha sido confirmado en estudios longitudinales, ni para otros compuestos como el retinol dietético[23].

El consumo de suplementos vitamínicos con carotenoides, como se ha comprobado en otros tumores, aumenta el riesgo de cáncer gástrico. Ensayos con una dosis diaria de 20 a 30 mg/día de carotenoides han demostrado que éstos incrementan un 35 % el riesgo de cáncer gástrico[24]. Sin embargo, en el consumo dietético podría tener un efecto beneficioso, tal como se ha observado en estudios de cohorte

por su ingesta[25] o por su medición en sangre[26]. No obstante, se precisan más evidencias para aclarar esta asociación.

Vitamina C y vitamina E

Ambas tienen una potencial acción anticarcinógena por sus efectos antioxidantes y su capacidad para inhibir la formación endógena de nitrosaminas. Un metaanálisis de 47 estudios prospectivos[27] ha mostrado una reducción del 26 % del riesgo de cáncer gástrico por cada 100 mg/día de consumo de vitamina C y del 24 % por cada 10 mg/día de vitamina E. El efecto de la vitamina C puede ser incluso mayor cuando en lugar de medir la ingesta con un cuestionario alimentario (que tiene un conocido error de medición) se mide su concentración en sangre[28].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D´Elia L, Galletti F, Strazzullo P. Dietary salt intake and risk of gastric cancer. Cancer Treat Res. 2014; 159: 83-95.
2. World Cancer Research Found, American Institute for Cancer Research: Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: A global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
3. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. BMJ Open. 2013; 3: e003733.
4. Zhu H, Yang X, Zhang C, Zhu C, Tao G, Zhao L, et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. PLoS One. 2013; 8: e70955.
5. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, et al. Read meat consumption and stomach cancer: a meta-analysis. J Cancer Res Clin Oncol. 2014; 140: 979-92.
6. González CA, Jakszyn P, Pera A, Agudo A, Bingham S, Palli D. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 345-54.
7. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. Cancer Res. 2003; 63: 2358-60.
8. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A. Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. Carcinogenesis. 2006; 27: 1497-501.
9. Skog KI, Johansson MA, Jagerstad MI. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: a review on formation, occurrence and intake. Food Chem Toxicol. 1998; 36: 879-96.
10. Santarelli RL, Pierre F, Corpet DE. Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. Nutr Cancer. 2008; 60: 131-44.
11. Larson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1078-87.
12. Johnson W. Final report on the safety assessment of Capsicum annuum extract, Capsicum annuum fruit extract, Capsicum annuum resin, Capsicum annuum fruit powder, Capsicum frutescens fruit, Capsicum frutescens fruit extract, Capsicum frutescens resin, and capsaicin. Int J Toxicol. 2007; 26: 3-106.
13. López-Carrillo L, Camargo MC, Schneider BG, Sicinschi LA, Hernández-Ramírez RU, Correa P, et al. Capsaicin consumption, Helicobacter pylori CagA status and IL1B-31C>T genotypes: A host and environmental interaction in gastric cancer. Food Chem Toxicol. 2012; 50: 2118-22.
14. Wu Q, Yang Y, Wang J, Han L, Xiang Y. Cruciferous vegetables consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. Cancer Sci. 2013; 104: 1067-73.
15. Higdon JV, Delage B, Williams DE, Dashwood RH. Cruciferous vegetables and human cancer risk: epidemiologic evidence and mechanistic basis. Pharmacol Res. 2007; 55: 224-36.
16. Ahmad A, Sakr WA, Rahman KM. Anticancer properties of indole compounds; mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. Curr Drug Targets. 2010; 11: 652-66.
17. Turati F, Pelucchi C, Guercio V, La Vecchia C, Galeone C. Allium vegetable intake and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. Mol Nutr Food Res. 2015; 59: 171-9.
18. Wang Q, Chen Y, Wang X, Gong G, Li G, Li C. Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: results from a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2014; 50: 1498-509.
19. Bae JM, Lee EJ, Guyatt G. Citrus fruit intake and stomach cancer risk: a quantitative systematic review. Gastric Cancer. 2008; 11: 23-32.

20. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. Gastroenterology. 2013; 145: 113-20.e3.
21. Yang T, Yang X, Wang X, Wang Y. The role of tomato products and lycopene in the prevention of gastric cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. Med Hypotheses. 2013; 80: 383-8.
22. Liu S, Wu Q, Chen ZM, Su WJ. The effect pathway of retinoic acid through regulation of retinoic acid receptor alpha in gastric cancer cells. World J Gastroenterol. 2001; 7: 662-6.
23. Wu Y, Ye Y, Shi Y, Li P, Xu J, Chen K, et al. Association between vitamin A, retinol intake and blood retinol level and gastric cancer risk: A meta-analysis. Clin Nutr. 2015; 34: 620-6.
24. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010; 127: 172-84.
25. Larsson SC, Bergkvist L, Näslund I, Rutegard J, Wolk A. Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2007; 85: 497-503.
26. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Br J Cancer. 2006; 95: 406-15.
27. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: Meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. PLoS One. 2014; 9: e116060.
28. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). Carcinogenesis. 2006; 27: 2250-7.

9.5 Cáncer de páncreas

C. A. González Svatetz

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es un tumor más frecuente en países desarrollados. Su incidencia no es muy alta, pero tiene una elevada mortalidad y por ello es la séptima causa más frecuente de muerte por cáncer. El cáncer de páncreas se asocia con diversos factores, entre los que destacan el tabaco, la alimentación y la obesidad.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Obesidad

Existe una evidencia convincente de que la obesidad y el sobrepeso aumentan el riesgo de cáncer de páncreas (véase el capítulo 14).

Carnes rojas

Un metaanálisis de 11 estudios prospectivos ha mostrado un aumento significativo del riesgo del 29 % de cáncer de páncreas en los varones por cada 120 g/día de incremento del consumo, pero no en las mujeres. La actualización del informe de la *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR)[1] proporciona los resultados de un metaanálisis de dosis-respuesta de ocho estudios prospectivos y encuentra, asimismo, un aumento significativo del riesgo del 43 % para los varones por cada 100 g/día de incremento del consumo, pero no en las mujeres.

Los mecanismos por los cuales la carne roja puede incrementar el riesgo de cáncer ya han sido comentados. Por un lado, aumenta el aporte del hierro orgánico, que aumenta el es-

trés oxidativo y produce un daño en el ADN. Por otro lado, está asociado a la formación endógena de compuestos nitrosados que son potencialmente carcinógenos.

La carne roja incrementa el riesgo de cáncer porque aumenta el aporte de hierro orgánico, que aumenta el estrés oxidativo y produce un daño en el ADN, y porque está asociado a la formación endógena de compuestos nitrosados.

Carnes procesadas

En el metaanálisis comentado anteriormente[2] se constató un aumento significativo del 19 % por cada incremento de 50 g/día de carne procesada. El informe de la WCRF/AICR[1] sobre siete estudios de cohorte destaca también un aumento significativo del riesgo del 17 % por cada incremento de 50 g/día del consumo. Cuando se estratificaron los resultados por sexo, el aumento del riesgo fue significativo en los varones, pero no en las mujeres.

La carne procesada puede aumentar el riesgo de cáncer por los mismos mecanismos que las carnes rojas. Además, contiene una mayor concentración de nitrosaminas exógenas, preformadas, y es una fuente importante de nitritos y nitratos, que son precursores para la formación endógena de nitrosaminas. No hay ninguna explicación de por qué se observa el efecto de las carnes rojas y las procesadas en los varones y no en las mujeres.

Ácidos grasos saturados

El informe de actualización de la WCRF/AICR[1] proporciona resultados de un metaanálisis de seis estudios de cohorte. Se constata un incremento significativo del riesgo al comparar el consumo alto y el bajo, y un aumento significativo del 11 % con un incremento de 10 g/día de consumo.

Se ha demostrado que la grasa de la dieta aumenta la promoción de células carcinógenas del páncreas en estudios en animales, y los ácidos grasos saturados se han relacionado con la resistencia a la insulina en estudios aleatorizados. La diabetes y la resistencia a la insulina se asocian al cáncer de páncreas[1].

Alcohol

El alto consumo de alcohol podría ser un factor de riesgo del cáncer de páncreas (véase el capítulo 10).

Alimentos y bebidas que contienen fructosa

Existen relativamente pocos estudios que hayan evaluado esta asociación y los resultados son inconsistentes. Aunque un metaanálisis de la WCRF/AICR[1] sobre seis estudios prospectivos ha observado un aumento significativo del 22 % por cada incremento en el consumo de fructosa de 25 g/día.

La fructosa incrementa el nivel posprandial de glucosa en sangre, pero las fuentes de fructosa son muy variadas y la evidencia se considera demasiado limitada como para sacar conclusiones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continous Update Project Report. Food, Nutrition Physical Activity and the Prevention of Pancreatic Cancer; 2012.

2. Larsson SC, Wolk A. Red and processed meat consumption and risk of pancreatic cancer: meta-analysis of prospective studies. Br J Cancer. 2012; 106: 603-7.

Cáncer de hígado

9.6

C. A. González Svatetz

INTRODUCCIÓN

El cáncer hepático es el sexto tipo de cáncer diagnosticado a nivel mundial y la segunda causa de muerte por cáncer. Es más de dos veces más frecuente en varones que en mujeres. La gran mayoría de los casos ocurren en países de medio y bajo desarrollo socioeconómico (especialmente en Asia y África). Casi todos los casos corresponden al carcinoma de células hepáticas. El virus de las hepatitis B y C es un factor establecido de riesgo de cáncer de hígado. El virus de la hepatitis B puede actuar directamente dañando las células hepáticas y su ADN, mientras que el de la hepatitis C lo hace mediante la producción de cirrosis. Otros factores de riesgo son el consumo de tabaco, la alimentación, el consumo de alcohol y la obesidad.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Alcohol

El alto consumo de alcohol, específicamente el consumo de más de 45 g al día, es un reconocido factor de riesgo del carcinoma hepatocelular (véase el capítulo 10).

Aflatoxinas

La contaminación por micotoxinas (aflatoxinas) de cereales y legumbres almacenadas a altas temperaturas y humedad (condiciones que se dan principalmente en África) es una causa reconocida de hepatocarcinoma (véase el capítulo 7).

Obesidad

La obesidad es un reconocido factor de riesgo del cáncer de hígado (véase el capítulo 14).

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN DISMINUIR EL RIESGO

Consumo de pescado

Hay una evidencia que se va acumulando sobre un posible efecto protector del alto consumo de pescado. Un metaanálisis que incluyó siete estudios de cohorte[1] ha constatado una reducción significativa del riesgo del 22 % cuando compara el alto consumo con el consumo escaso.

Frutas y verduras

Desde hace años existen evidencias que sugieren que el elevado consumo de estos alimentos podría reducir el riesgo del hepatocarcinoma. Un metaanálisis[2] ha mostrado una reducción significativa del riesgo del 18 % cuando se compara el alto frente al bajo consumo de verduras y una reducción significativa del 8 % por cada 100 g/día en el incremento de consumo. No se observó, por el contrario, una asociación con el consumo de frutas.

Existen evidencias que sugieren que el elevado consumo de frutas y verduras podría reducir el riesgo de hepatocarcinoma.

Las verduras y las frutas son las fuentes más importantes de antioxidantes. En la

cohorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)[3] se ha observado una asociación negativa y significativa con el consumo de flavonoides de la dieta y con unos marcadores de la capacidad antioxidante de la dieta, como la *ferric reducing antioxidant capacity* (FRAP) y el *total radical-trapping antioxidant parameter* (TRAP), por lo cual no hay una explicación clara de por qué no se asocia con el consumo de frutas. Se requieren más estudios de cohorte para aclarar esta circunstancia.

Café

Como puede verse en el capítulo 11, el consumo de café se asocia con una reducción del riesgo de cáncer hepático.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luo J, Yang Y, Liu J, Lu K, Tang Z, Liu P, et al. Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 39: 913-22.
2. Yang Y, Zhang D, Feng N, Chen G, Liu J, Chen G, et al. Increased intake of vegetables, but not fruit, reduces risk for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Gastroenterology. 2014; 147: 1031-42.
3. Zamora-Ros R, Fedirko V, Trichopoulou A, González CA, Bamia C, Trepo E, et al. Dietary flavonoid, lignan and antioxidant capacity and risk of hepatocellular carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. Int J Cancer. 2013; 133: 2429-43.

9.7 Cáncer de colon y recto

A. Navarro

INTRODUCCIÓN

De todos los tumores malignos, el cáncer de colon y recto (CCR) ocupa el segundo lugar en frecuencia en el mundo. Es fatal en casi la mitad de los casos diagnosticados tardíamente y se ubica entre la tercera y la cuarta causas de muerte por cáncer en el mundo. En América del sur (cono sur, especialmente), el CCR constituye la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres y la tercera en varones. El CCR es más frecuente en la población de países industrializados prósperos, con excepción de Japón, mientras que el centro y parte del sur de América, Asia y África son áreas consideradas de bajo riesgo. Sin embargo, Argentina y Uruguay son casos atípicos[1].

De los diversos tipos de tumores malignos, el CCR es el que tiene una mayor relación con la alimentación habitual de la población.

Esto se ha mostrado en los numerosos y consistentes resultados de estudios de alimentos y nutrientes analizados individualmente que se describen a continuación así como en los análisis realizados sobre patrones alimentarios que se presentan en el capítulo 12, y sobre el cumplimiento de recomendaciones sobre hábitos de vida saludables que se presentan en el capítulo 16 y que muestran que el aumento de la actividad física, evitar la obesidad y mantener una dieta habitual rica en fibra, fruta, verduras, pescado y un bajo consumo de carne roja y procesada puede ser beneficioso para prevenir el CCR[2]. El consumo de tabaco es también un factor de riesgo.

Asimismo, la enfermedad inflamatoria crónica (como la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn) son un factor reconocido de riesgo. Por el contrario, el consumo habitual de antiinflamatorios puede reducir el riesgo de CCR. Un

5 al 10 % de los tumores de colon y recto son consecuencia de factores genéticos hereditarios (la poliposis adenomatosa familiar y el cáncer colorrectal hereditario no poliposo) y puede existir adicionalmente un 20 % más de casos con antecedentes familiares de CCR. Este tipo de tumores afectan especialmente a adultos con una edad media entre 40 y 50 años.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Carnes rojas y derivados cárnicos

El informe más reciente de la *World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research* (WCRF/AICR)[3], que muestra los resultados del último metaanálisis de 12 estudios de cohorte, constata un aumento del riesgo del 17 % por cada incremento de 100 g/día en el consumo de carne roja. Confirma que existe una convincente evidencia de que el elevado consumo de carnes rojas aumenta el riesgo de CCR.

Otro reciente metaanálisis de 19 estudios prospectivos[4] ha analizado el efecto de distintos tipos de carnes rojas y ha demostrado que existe un aumento del riesgo, especialmente para la carne de origen vacuno y caprino, pero no para la carne de cerdo, por lo que se requieren más estudios para confirmar este hallazgo.

Este efecto comprobado de las carnes rojas es especialmente relevante en poblaciones que consumen grandes cantidades de este tipo de carne, particularmente en el cono sur de América, cuyo patrón alimentario predominante consiste en ingesta de abundantes carnes rojas asadas a las brasas (a la parrilla), embutidos, carbohidratos, escasas verduras y frutas, y alto consumo de vino[1].

Además, la preferencia por las carnes muy tostadas, como en Argentina y otros países que consumen asados y parrilladas, también aumenta el riesgo de este tipo de cáncer[1]. En efecto, los métodos de cocción de las carnes también constituyen una variable significativa, pues si se utilizan altas temperaturas (fritura, al horno o a la parrilla) se induce, entre otros compuestos mutagénicos, la formación de aminas heterocíclicas, como se apuntó en el capítulo 3 y se desarrolla en el capítulo 7. Podría ser beneficioso para reducir el riesgo de cáncer de colon que la carne roja se acompañe con alimentos ricos en almidón resistente, como verduras ricas en fibra o pasta al dente, entre otros[5].

El reciente informe de la WCRF/AICR[3] presenta, además, resultados actualizados sobre el efecto del consumo de lo que se denomina carne procesada. En el análisis de 13 estudios de cohorte encuentra un aumento del riesgo en 10 estudios, con una elevación del riesgo del 18 % por cada incremento en 50 g/día del consumo de carne procesada, y concluye confirmando el informe anterior que reconoce que existe una evidencia convincente de que el alto consumo de carne procesada aumenta el riesgo de CCR.

Alcohol

El consumo de alcohol es un reconocido factor causal del CCR. La asociación se describe en el capítulo 10.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN DISMINUIR EL RIESGO

Fibra dietética

Durante muchos años se ha desarrollado una gran controversia sobre la posibilidad de que las fibras alimentarias puedan reducir el riesgo de CCR, por las inconsistencias de los resultados de los distintos estudios. Finalmente, con la publicación de más y mejores estudios, la actualización del informe de la WCRF/AICR[3] concluye que existe una evidencia convincente de que la fibra dietética reduce el riesgo de CCR. En el metaanálisis de 18 estudios de cohorte se comprobó que había una reducción significativa del 10 % en el riesgo por cada aumento de ingesta en 10 g/día de fibra dietética. En un metaanálisis complementario[6] sobre 25 estudios de cohorte se evaluó el efecto del tipo de fibra y de las fibras provenientes de granos

enteros. Se observó una reducción del 10 % por cada 10 g diarios de consumo de fibra total (sobre 16 estudios que disponían de esa información) y una reducción significativa del 10 % para las fibras provenientes de los cereales (por cada incremento de 10 g/día). Pero no se observó una reducción del riesgo asociado al consumo de otro tipo de fibra proveniente de las verduras, frutas o legumbres. En el análisis del efecto del consumo de cereales de granos enteros (que están disponibles en ocho estudios de cohorte), se encuentra una reducción significativa del riesgo del 17 % por cada 10 g/día de incremento del consumo de cereales enteros, que resulta mayor que el de las fibras de cereales en general. Cuando se compara el consumo más alto con el consumo más bajo, la reducción del riesgo fue del 21 %. No se observaron diferencias importantes entre el efecto sobre el colon y sobre el recto. Se sabe que los granos enteros aportan más fibra que los cereales refinados. Pero además aportan otras vitaminas (como las del complejo B), minerales (como el magnesio y el cinc) y compuestos fitoquimícos (como los compuestos fenólicos y fitoestrógenos) con potencial efecto anticarcinógeno.

Estudios que han evaluado el efecto del consumo de cereales enteros a través de biomarcadores, como son la concentración en plasma de alquilo resorcinoles (un indicador específico del consumo de granos enteros de trigo y de centeno)[7] en la cohorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), han confirmado esta asociación, con una reducción del riesgo de hasta el 48 % al comparar el cuartil superior con el cuartil inferior.

El consumo de alimentos ricos en fibra podría modificar la carcinogénesis en el intestino grueso a través de diversos mecanismos.

El consumo de alimentos ricos en fibra podría modificar la carcinogénesis en el intestino grueso a través de diversos mecanismos. Éstos comprenden la ligadura a los ácidos biliares, con lo cual aumenta el agua en las heces y posiblemente se diluyen las sustancias carcinógenas y disminuye el tiempo de tránsito intestinal. La fibra puede actuar como un sustrato para la fermentación bacteriana, con el aumento subsiguiente de la masa bacteriana y la producción de ácidos grasos de cadena corta, representados por el butirato. Este compuesto podría tener efecto anticarcinógeno *in vitro* y se considera un combustible importante para el epitelio colónico. La relación inversa con la fibra puede reflejar algunos otros constituyentes de la alimentación estrechamente relacionados, como las sustancias anticarcinógenas que se encuentran en verduras, frutas, legumbres, nueces y granos. Estas sustancias comprenden compuestos fenólicos que contienen azufre y flavonas.

Lácteos y calcio

Un estudio reciente de metaanálisis, con más de una docena de relevantes estudios prospectivos reexaminados que comprenden más de 5.600 casos de CCR, señala que el consumo de más de 500 mL diarios de leche muestra una asociación negativa en varones, no en mujeres, en tanto que los quesos y leches fermentadas (yogures) no mostraron asociación alguna[8]. El estudio prospectivo europeo obtuvo resultados similares[9].

El informe actualizado de la WCRF/AICR[3], en el análisis de 10 estudios de cohorte, observa que 8 muestran una reducción del riesgo del 9 % por cada aumento del consumo de 200 g/día de leche. Por el contrario, el elevado consumo de queso podría aumentar el riesgo, lo que se ha observado en 8 de 9 estudios de cohorte, que podría deberse a su alto contenido en ácidos grasos saturados, pero se requieren más estudios para aclarar esta asociación.

Es muy probable que el consumo de leche y el calcio dietético disminuyan el riesgo de cáncer de colon y recto.

Encuentra, además, una reducción del riesgo asociado al consumo de calcio en 16 de 17 estudios de cohorte, con una reducción del 6 % del riesgo por cada aumento en 200 mg/día de calcio dietético. Considera que el efecto de la leche se debe probablemente a la acción del calcio dietético por su capacidad para reducir la proliferación y promover la diferenciación celular y la apoptosis de células tumorales. Concluye que probablemente el consumo de leche y el calcio dietético reducen el riesgo de CCR.

Pescados y ácidos grasos ω-3

Hay evidencias derivadas de metaanálisis que señalan que la ingesta de productos marinos, como peces y frutos de mar, probablemente por su riqueza en lípidos ω-3, y por sus bajos tenores de grasas saturadas, disminuyen el riesgo de cáncer de colon y recto, al menos en aquellas poblaciones con amplio acceso a estos alimentos[10]. En ese metaanálisis se constató una reducción significativa del riesgo en un 17 % para 19 estudios de tipo casos y controles, pero para 22 estudios de cohorte la reducción del riesgo fue no significativa, y sólo del 7 %, al comparar el alto y el bajo consumo. Sin embargo, un estudio reciente de cohorte realizado en Estados Unidos no ha mostrado una asociación entre el consumo de pescados azules y la ingesta total de ácidos icosapentaenoico y docosahexaenoico con el CCR, y podría haber una asociación negativa sólo con personas que tienen escasa o moderada carga genética[11]. Tampoco una revisión de 14 estudios prospectivos no encontró asociación entre el consumo de ω-3, ácidos grasos polinsaturados y riesgo de CCR[12]. Por otra parte, un importante estudio prospectivo de adultos de ambos sexos realizado en Estados Unidos no encontró asociación entre el consumo de ω-3 y ω-6, ácidos grasos polinsaturados, con el CCR[13].

Soya/Soja

Un metaanálisis de 4 estudios de cohorte y 7 estudios de casos y controles referido al consumo de soja y alimentos derivados de la soja, de consumo frecuente en países asiáticos, mostró una disminución significativa del riesgo del 21 % para las mujeres, pero no para los varones[14], al comparar los consumos elevados y bajos. No se observaron grandes diferencias entres los estudios de cohorte y los de tipo casos y controles. Cuando se midió el efecto del consumo de isoflavonas (un flavonoide aportado por la soja), se constató una reducción significativa del riesgo del 16 % al comparar el alto con el bajo consumo.

Verduras y frutas

Varios estudios han puesto en evidencia una relación inversa con el riesgo de CCR cuando se consume gran variedad de vegetales y frutas. Un metaanálisis de 14 estudios de cohorte[15] no ha encontrado una asociación entre todas las frutas y verduras (comparando 800 g/día frente a 200 g/día) para todos los tumores. Pero ha demostrado una reducción significativa del riesgo del 26 % para los tumores del colon distal, mientras que no la había con el colon proximal. Asimismo, un gran número de estudios de cohorte han analizado separadamente el efecto de las frutas y de las verduras, y la mayoría encuentran una reducción del riesgo[3], pero los resultados no alcanzan una significación estadística, y si bien hay numerosos mecanismos por los cuales ciertos componentes de las frutas y verduras podrían actuar previniendo la carcinogénesis, no hay una conclusión definitiva. Recientemente, un metaanálisis de 11 estudios de cohorte y 23 de casos y controles que ha evaluado el alto consumo de verduras crucíferas (repollo y brócoli) mostró una disminución significativa del 18 % en el riesgo de CCR y de colon[16] al comparar el alto y el bajo consumo. Pero el efecto fue mayor para los estudios de casos y controles (26 %) que para los estudios de cohorte (7 %, no significativo).

Un análisis del efecto dosis-respuesta de 19 estudios de cohorte[6] ha objetivado una reducción del riesgo de cáncer de colon, tanto para el consumo de verduras como para el consumo de frutas, pero ha demostrado que no existe un efecto de dosis-respuesta. Al igual

que en otros tumores, el efecto se observa sólo en las personas que refieren una ingesta media frente a las que tienen un consumo muy bajo. A partir de un cierto nivel, el aumento del consumo no proporciona una mayor prevención. Esto puede explicar las inconsistencias entre estudios realizados en diferentes poblaciones y épocas con niveles de consumo distintos.

Vitaminas y compuestos bioactivos de los alimentos

Hay evidencias que sugieren que el gamma-tocoferol (forma primaria de la vitamina E) y otras formas –no alfa-tocoferoles– de esta vitamina, como los tocotrienoles, podrían ser efectivos para reducir el riesgo de CCR[17]. También se han comunicado algunas evidencias de asociación inversa para el beta-caroteno y las fuentes alimentarias de vitaminas C y E con el cáncer de colon distal[18]. Finalmente hay evidencias que muestran un efecto preventivo de la vitamina D. En el estudio EPIC[19], en un análisis anidado en la cohorte con 1.248 casos de CCR y 1.248 controles, se midió el efecto de la concentración en plasma de la 25-hidroxi-vitamina D. Al comparar el quintil más alto con el quintil más bajo se observó una reducción significativa del 40 % del riesgo, con una prueba de dosis-respuesta significativa. El efecto se observó para los casos de colon, pero no para los de recto. El consumo de vitamina D de la dieta, sin embargo, no se asoció al riesgo de CCR. Hay que tener presente que pueden existir errores de medición de la ingesta dietética, y, además, la vitamina D en el organismo proviene en parte de la dieta y en parte de la síntesis endógena a partir de la exposición solar. Hacen falta más estudios para confirmar esta asociación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Navarro A, Muñoz SE, Lantieri MJ, Díaz MP, Cristaldo P, de Fabro SP, et al. Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. Nutrition. 2004; 20: 873-7.
2. Mehta M, Shike M. Diet and physical activity in the prevention of colorectal cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12: 1721-6.
3. WRCF-AICR. Continuous Update Project Report Summary. Food Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Colon Rectal Cancer; 2011.
4. Carr PR, Walter V, Brenner H, Hoffmeister M. Meat subtypes and their association with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 12 Ene 2015.
5. Peres J. Resistant starch may reduce colon cancer risk from red meat. J Natl Cancer Inst. 2014; 106(10).
6. Aune D, Chan DS, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2011; 343: d6617.
7. Kyrø C, Olsen A, Landberg R, Skeie G, Loft S, Åman P, et al. Plasma alkylresorcinols, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, and incidence of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: djt352.
8. Ralston RA, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. Colorectal cancer and non-fermented milk, solid cheese, and fermented milk consumption: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Crit Rev Food Sci Nutr. 2014; 54: 1167-79.
9. Murphy N, Norat T, Ferrari P, Jenab M, Bueno-de-Mesquita B, Skeie G, et al. Consumption of dairy products and colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). PLoS One. 2013; 8: e72715.
10. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2012; 125: 551-9.
11. Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Vaughan TL, White E. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer. Nutr Cancer. 2014; 66: 716-27.
12. Chen GC, Qin LQ, Lu DB, Han TM, Zheng Y, Xu GZ, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids intake and risk of colorectal cancer: meta-analysis of prospective studies. Cancer Causes Control. 2015; 26: 133-41.
13. Song M, Chan AT, Fuchs CS, Ogino S, Hu FB, Mozaffarian D, et al. Dietary intake of fish, ω-3 and ω-6 fatty acids and risk of colorectal cancer: A prospective study in U.S. men and women. Int J Cancer. 2014; 135: 2413-23.
14. Yan L, Spitznagel EL, Bosland MC. Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 148-58.

15. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 1471-83.
16. Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, et al. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. Ann Oncol. 2013; 24: 1079-87.
17. Stone WL, Krishnan K, Campbell SE, Palau VE. The role of antioxidants and pro-oxidants in colon cancer. World J Gastrointest Oncol. 2014; 6: 55-66.
18. Leenders M, Leufkens AM, Siersema PD, van Duijnhoven FJ, Vrieling A, Hulshof PJ, et al. Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C and E and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer. 2014; 135: 2930-9.
19. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. BMJ. 2010; 340: b5500.

9.8 Cáncer de mama

L. T. López Carrillo

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en las mujeres y es hoy el cáncer más prevalente, tanto en países en vías de desarrollo como en países desarrollados. El cáncer de mama está asociado principalmente con factores hormonales y reproductivos, entre los que se encuentran los niveles de estrógenos, la edad de la menarquia y la menopausia, el número de hijos, la edad al primer hijo y la duración de la lactancia materna. Pero también se asocia con factores alimentarios, el consumo de alcohol y el peso corporal.

ALIMENTOS Y NUTRIENTES QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Grasa animal

En estudios experimentales en animales se ha observado que el consumo de grasa dietética incrementa la aparición de tumores mamarios. La grasa de la dieta aumenta la producción endógena de estrógenos. En humanos, el consumo de grasa total, que incluye tanto la de origen vegetal como la de origen animal, ha sido erráticamente asociado con el riesgo de cáncer mamario. Los resultados de los estudios epidemiológicos han sido inconsistentes y han dado lugar a grandes controversias. Cuando se analiza el efecto del consumo de grasa animal, en los estudios de cohorte más importantes es posible comprobar que el estudio de las enfermeras americanas[1] encuentra un aumento del 33 % comparando el primero con el quinto quintil para la grasa animal, mientras que en el estudio *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)[2] y en el estudio americano de los *National Institutes of Health* (NIH)[3] se observa un aumento del 13 % para las grasas saturadas, comparando el más bajo con el más alto nivel de consumo, con una tendencia de dosis-respuesta significativa.

Los resultados de un metaanálisis de estudios prospectivos sugieren, sin embargo, sólo un pequeño incremento no significativo del 3 % en el riesgo de cáncer mamario por el consumo de grasa de origen animal[4]. Finalmente, en un estudio de intervención en mujeres americanas[5] con una dieta baja en grasas se constató una reducción no significativa del 9 % en la incidencia de cáncer de mama, que llegó hasta el 15 % entre las mujeres que más cumplieron con la dieta indicada. Dado que esas mujeres experimentaron también una reducción del

peso, persiste la duda sobre si el efecto observado es consecuencia de una reducción de las grasas ingeridas o de la reducción del peso.

Índice y carga glucémicos

Se ha sugerido que el consumo habitual de una dieta con un alto índice y carga glucémicos puede promover la carcinogénesis por su acción hiperglucémica e hiperinsulinémica, probablemente a través del factor de crecimiento insulínico. A partir del metaanálisis de diez estudios de cohorte[6] se estimó un 8 % de incremento significativo en el riesgo de cáncer mamario por el consumo de alimentos con alto índice glucémico en comparación con los de bajos índices, pero no se encontraron riesgos significativos para dietas con cargas glucémicas altas.

La carga glucémica se calcula dividiendo el índice glucémico del alimento entre 100 y multiplicando por la cantidad de carbohidratos en gramos que tiene la ración determinada; ésta cuantifica tanto los efectos glucémicos como la demanda de insulina[6].

Bebidas alcohólicas

El consumo de bebidas alcohólicas, o de etanol, se ha asociado consistentemente con un incremento del riesgo de cáncer mamario y se considera un riesgo establecido[7] del cáncer de mama (véase el capítulo 10).

Obesidad

Es un factor establecido en mujeres posmenopáusicas (véase el capítulo 14).

ALIMENTOS Y NUTRIENTES QUE PUEDEN DISMINUIR EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Lácteos

El consumo de productos lácteos se ha asociado, aunque sin una base sólida, con el riesgo de cáncer mamario. No obstante, de acuerdo con los resultados recientes de 18 estudios de cohorte[8], el consumo de lácteos en general disminuiría un 15 % el riesgo de cáncer mamario (con evidencia de dosis-respuesta), y en particular la leche descremada un 7 %. El efecto observado ha sido mayor para los productos lácteos con bajo contenido en grasa y en mujeres premenopáusicas. La presencia de calcio, vitamina D y ácido linoleico conjugado podría explicar este decremento del riesgo, ya que se cuenta con evidencia experimental de anticarcinogénesis de estos compuestos. Es importante mencionar que el contenido de grasa saturada en los productos lácteos podría explicar el hallazgo de protección observado sólo en relación con el consumo de leche descremada, y no con la leche entera, y de un mayor efecto en productos lácteos bajos en grasas saturadas[8].

El consumo de lácteos en general puede reducir un 15 % el riesgo de cáncer de mama (con evidencia de dosis-respuesta), y en particular la leche descremada un 7 %.

Frutas

El consumo de frutas en general, y específicamente de frutas cítricas, se ha asociado con un modesto decremento del riesgo de cáncer mamario. En un metaanálisis de 15 estudios de cohorte se ha estimado que por cada 200 g/día de consumo de frutas, el riesgo de cáncer de mama se reduce en un 6 %[9]. Asimismo, se ha reportado que un mayor consumo de frutas cítricas se asocia con un 10 % de riesgo menor comparado con un bajo o nulo consumo[10]. Las frutas contienen numerosos compuestos que podrían reducir el riesgo de cáncer mamario, incluyendo antioxidantes (carotenoides, vitamina C, vitamina E, folatos, etc.) e inhibidores de la proliferación celular (hesperetina, nagerina, quercetina, etc.), entre otros; no obstante, se requieren más investigaciones para identificar los componentes y mecanismos específicos que conferirían dicha protección.

Verduras

El consumo de verduras, en general, se ha asociado inconsistentemente con una disminución del riesgo de cáncer mamario. En el metaanálisis anteriormente comentado[9], de 15 estudios de cohorte, la combinación de frutas y verduras se asocia con una disminución del riesgo, pero no el consumo de verduras únicamente. Un metaanálisis[11] ha analizado el efecto del consumo de verduras crucíferas y ha encontrado que el riesgo de cáncer de mama es un 15 % más bajo en las personas que tienen un alto consumo, pero está basado en 13 estudios, de los que 11 eran de tipo casos y controles. La protección sería posible debido a los compuestos anticarcinogénicos que contienen, como algunos isocianatos e indoles específicos[11], aunque, como en el caso de las frutas, se requieren más estudios de cohorte para obtener una conclusión.

Soya/soja

El consumo de isoflavonas de soya/soja se ha asociado con un decremento del riesgo. En un metaanálisis de 14 estudios prospectivos[12] se ha observado una reducción del riesgo del 34 % de cáncer mamario en países asiáticos, pero no en países occidentales. El efecto es aún mayor en mujeres posmenopáusicas. Se estima que el consumo de isoflavonas en países asiáticos es de 25 mg/día, en comparación con 1 mg/día en países occidentales; es posible que la falta de asociación observada con la incidencia de cáncer mamario en mujeres occidentales se deba al bajo consumo de soya/soja[13]. Se ha propuesto que el contenido de isoflavonas de la soya/soja con propiedades antioxidantes y anticarcinógenas ejerza esta protección.

Flavonoides

Los flavonoides son un grupo de más de 5.000 compuestos polifenólicos con potencial anticancerígeno, entre los que se encuentran las isoflavonas de la soya/soja ya comentadas en el apartado anterior. El consumo de otros flavonoides se ha analizado en un metaanálisis[14] de 12 estudios (6 de cohorte), que ha observado que, de ellos, solamente los conocidos como flavonoles y flavonas se han asociado significativamente con una disminución de alrededor del 15 % del riesgo de cáncer mamario cuando se compararon los consumos elevados y bajos; sin embargo, está basado en pocos estudios de cohorte prospectivos. Diversos estudios han demostrado que los flavonoides ejercen efectos antitumorales que bloquean la progresión del cáncer por diversos mecanismos biológicos. Por la diversidad de estos compuestos, el consumo de flavonoides y el riesgo de cáncer mamario son un reto que la investigación habrá de afrontar los próximos años.

Fibra

Los resultados de al menos 16 estudios prospectivos[15] demuestran un posible efecto protector del consumo de fibra dietética sobre el cáncer mamario. Se estima una reducción del riesgo del 5 % por cada 10 g/día, con una dosis-respuesta significativa. El efecto observado ha sido mayor para el consumo de fibra soluble (del 9 %) que para el consumo de fibra insoluble y para estudios realizados en poblaciones con alto nivel de ingesta (> 25 g/día). La fibra inhibe la reabsorción de estrógenos a nivel intestinal, que a su vez reduce las concentraciones circulantes de estrógenos y, por ende, podría reducir el riesgo de este tumor[16].

La fibra inhibe la reabsorción de estrógenos en el intestino, que a su vez reduce las concentraciones circulantes de estrógenos y, por ende, podría reducir el riesgo de cáncer de mama.

Vitamina D y calcio

La ingestión de vitamina D y calcio se ha relacionado, aunque inconsistentemente, con la prevención de cáncer mamario, y en muchos estudios se han evaluado de forma conjunta, ya que

el calcio se requiere para la actividad óptima de la vitamina D y existe una evidencia experimental que sugiere propiedades anticarcinógenas. A partir de estudios de cohorte[17], se ha estimado una reducción del 10 % en el riesgo de cáncer mamario al comparar las categorías de mayor y menor consumo dietético de vitamina D, y del 13 % de calcio, aunque ésta no ha sido confirmada en los dos ensayos clínicos con suplementos disponibles a día de hoy[18]. Dado que la vitamina D de la dieta es sólo una parte de la vitamina D del organismo, la cual se sintetiza también por la exposición solar, lo importante es evaluar el efecto de la vitamina D en sangre. Un metaanálisis de 11 estudios de cohorte[19] ha constatado que los niveles de 25-(OH)-vitamina D en sangre se encuentran asociados al riesgo de cáncer de mama. El riesgo es un 14 % más bajo en el cuartil superior que en el inferior. Esto avala la hipótesis de que la vitamina D pueda tener un efecto de quimioprevención frente al cáncer de mama.

Vitamina A y vitamina E

La relación del consumo de vitamina A y vitamina E con el riesgo de cáncer de mama es poco concluyente. En un metaanálisis[20] de 51 estudios se ha demostrado una reducción del riesgo del 17 % del cáncer de mama asociado al consumo de vitamina A y vitamina E, pero los resultados no fueron significativos para los estudios de cohorte y no se observó una relación de dosis-respuesta.

Carotenoides

A pesar de que los estudios que han evaluado el efecto del consumo de carotenoides dietéticos no han mostrado una asociación significativa[21], cuando se evalúa su efecto por sus niveles en sangre sí se observa una asociación negativa y significativa, lo que mostraría los efectos del error de medición de los cuestionarios dietéticos. Otro metaanálisis de ocho estudios de cohorte[22] ha encontrado también que los niveles séricos de carotenos (alfa y beta), luteína y licopeno se han asociado con una disminución significativa del 15 % en el riesgo de cáncer mamario (comparando los niveles más altos con los más bajos), que podría ser mayor en tumores con receptores de estrógeno y progesterona negativos. Estas evidencias avalan la probabilidad de que los carotenoides reducen el riesgo de cáncer de mama.

Ácidos grasos ω-3 polinsaturados

Un metaanálisis de 21 estudios prospectivos de cohorte[23] ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de mama del 15 % asociada a la ingesta dietética de ácidos grasos ω-3 y del 14 % cuando se medía por marcadores en tejido, con una relación de dosis-respuesta. Sin embargo, cuando se ajustó por índice de masa corporal, no se mantuvo el efecto protector. Esto indica que todavía se precisan más y mejores estudios para poder confirmar esta hipótesis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Golditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 1079-85.
2. Sieri S, Krogh V, Ferrari P, Berrino F, Pala V, Thiébaut ACM, et al. Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Am J Clin Nutr. 2008; 88: 1304-12.
3. Thiébaut ACM, Kipnis V, Chang SC, Subar AF, Thompson FE, Rosenberg PS, et al. Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP diet and health study cohort. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 451-62.
4. Alexander DD, Morimoto LM, Mink PJ, Lowe KA. Summary and meta-analysis of prospective studies of animal fat intake and breast cancer. Nutr Res Rev. 2010; 23: 169-79.
5. Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer. JAMA. 2006; 295: 6.
6. Dong JY, Qin LQ. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. Breast Cancer Res Treat. 2011; 126: 287-94.

7. World Cancer Research Found, American Institute for Cancer Research: Continuous Update Project Report Summary, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer; 2010.
8. Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Breast Cancer Res Treat. 2011; 127: 23-31.
9. Chan DS, Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat. 2012; 134: 479-93.
10. Song JK, Bae JM. Citrus fruit intake and breast cancer risk: a quantitative systematic review. J Breast Cancer. 2013; 16: 72-6.
11. Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. Breast. 2013; 22: 309-13.
12. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. Breast Cancer Res Treat. 2011; 125: 315-23.
13. Xie Q, Chen ML, Qin Y, Zhang QY, Xu HX, Zhou Y, et al. Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. Asia Pac J Clin Nutr. 2013; 22: 118-27.
14. Hui C, Qi X, Qianyong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. PLoS One. 2013; 8: e54318.
15. Aune D, Chan DS, Greenwood DC, Vieira AR, Rosenblatt DA, Vieira R, et al. Dietary fiber and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2012; 23: 1394-402.
16. Dong JY, He K, Wang P, Qin LQ. Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2011; 94: 900-5.
17. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 121: 469-77.
18. Sperati F, Vici P, Maugeri-Saccà M, Stranges S, Santesso N, Mariani L, et al. Vitamin D supplementation and breast cancer prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. PLoS One. 2013; 8: e69269.
19. Chen P, Li M, Gu X, Liu Y, Li X, Li C, et al. Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. PLoS One. 2013; 8: e49312.
20. Fulan H, Changxing J, Baina WY, Wencui Z, Chunqing L, Fan W, et al. Retinol, vitamins A, C, and E and breast cancer risk: a meta-analysis and meta-regression. Cancer Causes Control. 2011; 22: 1383-96.
21. Aune D, Chan DS, Vieira AR, Navarro Rosenblatt DA, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dietary compared with blood concentrations of carotenoids and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2012; 96: 356-73.
22. Eliassen AH, Hendrickson SJ, Brinton LA, Buring JE, Campos H, Dai Q, et al. Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 1905-16.
23. Zheng JS, Hu XJ, Zhao YM, Yang J, Li D. Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies. BMJ. 2013; 346: f3706.

9.9 Cáncer de cuello del útero

E. Atalah Samur

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de cuello del útero es el segundo cáncer más frecuente en mujeres, aunque la tasa de incidencia fluctúa considerablemente entre España y Latinoamérica, como se describe en el capítulo 2. Los dos tipos más comunes de cáncer de cuello uterino son el carcinoma de células escamosas, que representa cerca del 90 % de los casos, y el adenocarcinoma. Casi todos los cánceres cervicales son causados por el virus del papiloma humano,

que se transmite a través de las relaciones sexuales. Otro factor reconocido es el consumo de tabaco y también pueden tener un papel determinados factores alimentarios y el consumo de anticonceptivos orales. En los países desarrollados, la frecuencia del cáncer invasor ha disminuido bastante en las últimas décadas, como resultado de la práctica rutinaria de citologías vaginales y más recientemente por la introducción de vacunas contra el virus del papiloma humano[1].

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Síndrome metabólico

Un estudio de casos y controles basado en las encuestas del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) de 1999-2010 de Estados Unidos mostró un incremento casi del doble de la incidencia de cáncer cervical en mujeres con síndrome metabólico (*odds ratio* 1,8; $p < 0,05$), después de ajustar por factores de riesgo conocidos[2]. Sin embargo, es preciso realizar más estudios para confirmar esta asociación.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN REDUCIR EL RIESGO

Frutas y verduras

No existen metaanálisis recientes sobre este tema. El estudio prospectivo con mayor número de casos deriva de la cohorte *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), que analizó la incidencia de carcinoma *in situ* y cáncer escamoso invasivo en un seguimiento de 9 años en 299.649 mujeres. Se observó una reducción del 17 % en el riesgo de cáncer escamoso invasivo por cada 100 g/día de aumento en el consumo de frutas totales ($p < 0,05$) y 15 % por cada 100 g/día de verduras totales, aunque esta última asociación no alcanzó significación estadística. También se constató una relación inversa, aunque no significativa, con el consumo de verduras de hojas, tubérculos, ajo, cebollas y cítricos. Ninguno de los factores estudiados se asoció con el riesgo de carcinoma *in situ*[3].

El informe de la *World Cancer Research Fund* de 2007[4] planteó que no hay evidencias convincentes ni probables que permitan establecer que algún factor de la alimentación o nutrición reduce directamente el riesgo de cáncer de cuello del útero. Existiría limitada evidencia respecto al papel protector de la ingesta de zanahoria, producto con un alto contenido de carotenos y con capacidad antioxidante. De los cinco estudios de casos y controles analizados, tres mostraron una disminución significativa de los riesgos asociados a un mayor consumo[4].

Vitaminas, antioxidantes

El estudio EPIC citado anteriormente constató una asociación inversa, pero no significativa, entre el cáncer escamoso invasivo y el consumo de vitaminas A, C y E. No se encontró asociación con el consumo de beta-caroteno, vitamina D y ácido fólico.

Las evidencias actuales sugieren que las verduras y frutas, así como algunas vitaminas antioxidantes, pueden tener un papel protector sobre el riesgo de cáncer cervical invasivo.

Dos estudios de casos y controles recientes, con muestras relativamente reducidas, concluyen que existe un efecto protector asociado a un mayor consumo de frutas, verduras, algunas vitaminas y antioxidantes. En mujeres brasileñas de bajo nivel económico se observó que un mayor consumo de hortalizas de hojas verdes, frutas y mayores niveles séricos de licopeno, alfa y gamma tocoferoles se asoció con una disminución significativa del riesgo de neoplasias cervicales intraepiteliales[5]. En Corea también

se ha descrito una asociación inversa significativa entre el cáncer cervical y los niveles séricos de diversos antioxidantes (beta-caroteno, licopeno, retinol, alfa y gamma tocoferol), ajustando por tabaquismo, alcohol e infección por el virus del papiloma humano[6].

Un metaanálisis de 11 estudios observacionales, 4 de ellos con mediciones en sangre[7], demuestra una reducción significativa del 41 % del riesgo de cáncer de cuello uterino en relación con la ingesta de vitamina A y del 40 % con el nivel de vitamina A en sangre, cuando se comparan una alta frente a una escasa ingesta o concentración y una reducción menor en el riesgo de cáncer para el retinol y los carotenos.

Las vitaminas y antioxidantes podrían prevenir la aparición del cáncer, la progresión de lesiones de bajo a alto grado y la persistencia de la infección del virus del papiloma, por su capacidad para capturar radicales libres y oxidantes, modular la respuesta inflamatoria, inhibir la formación de aductos, regular la proliferación y diferenciación celular e inhibir la integración y replicación vírica[8]. Se han realizado varios estudios aleatorizados de intervención con suplementos vitamínicos y antioxidantes sobre el cáncer de cuello del útero, pero la gran mayoría no han mostrado resultados beneficiosos[9].

Se puede concluir que las evidencias actuales sugieren que las verduras y frutas, así como algunas vitaminas antioxidantes, pueden tener un papel protector sobre el riesgo de cáncer cervical invasivo, aunque se necesita confirmar con un mayor número de estudios, especialmente de tipo prospectivo y de intervención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de cérvix. Incidencia. Disponible en: https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/Cancerdecervix/Paginas/incidencia.aspx
2. Penaranda EK, Shokar N, Ortiz M. Relationship between metabolic syndrome and history of cervical cancer among a US national population. ISRN Oncol. 2013; 2013: 840964.
3. González CA, Travier N, Luján-Barroso L, Castellsagué X, Bosch FX, Roura E, et al. Dietary factors and in situ and invasive cervical cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. Int J Cancer. 2011; 129: 449-59.
4. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
5. Tomita LY, Roteli-Martins CM, Villa LL, Franco EL, Cardoso MA. Associations of dietary dark-green and deep-yellow vegetables and fruits with cervical intraepithelial neoplasia: modification by smoking. Br J Nutr. 2011; 105: 928-37.
6. Hwang JH, Lee JK, Kim TJ, Kim MK. The association between fruit and vegetable consumption and HPV viral load in high-risk HPV-positive women with cervical intraepithelial neoplasia. Cancer Causes Control. 2010; 21: 51-9.
7. Zhang X, Dai B, Zhang B, Wang Z. Vitamin A and risk of cervical cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol. 2012; 124: 366-73.
8. Castle PE, Giuliano AR. Chapter 4: genital tract infections, cervical inflammation, and antioxidant nutrients: assessing their roles as Human Papillomavirus cofactors. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31: 29-34.
9. García-Closas R, Castellsagué X, Bosch X, González CA. The role of diet and nutrition in cervical carcinogenesis: a review of recent evidence. Int J Cancer. 2005; 117: 629-37.

9.10 Cáncer de próstata

C. A. González Svatetz

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata, como ya se apuntó en el capítulo 2, es el segundo tumor más frecuente en los varones y la quinta causa de mortalidad por cáncer. En los últimos años se ha ido acumulando una evidencia que muestra que puede haber una diferencia importante sobre la asociación de algunos factores de riesgo según el tipo de tumor. Se distinguen dos tipos de cáncer: el denominado avanzado (de alto estadio o grado, metastásico o fatal) y el localizado o no avanzado. Se han identificado pocos factores de riesgo asociados al cáncer de próstata y muy pocos relacionados con la nutrición.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Productos lácteos y calcio

Desde hace años, diversos estudios han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de próstata asociado al consumo de productos lácteos y calcio. Un metaanálisis de 32 estudios de cohorte[1] observó un aumento significativo del riesgo total de cáncer de próstata con dosis-respuesta, con un aumento del 7 % por cada 400 g/día de productos lácteos, del 3 % por cada 200 g/día de leche total, del 6 % por cada 200 g/día de leche descremada, del 9 % por cada 50 g/día de queso y del 5 % por cada 400 mg/día de calcio de la dieta. Los productos lácteos son una de las principales fuentes de calcio y es interesante destacar que no se encontró una asociación con el calcio proveniente del uso de suplementos o de otras fuentes diferentes a los productos lácteos.

Cuando se estratifica por tipo de cáncer de próstata[2], se ha observado que hay una asociación con los tumores no avanzados (9 % de aumento del riesgo por cada 400 g/día de productos lácteos), pero no hay asociación con los tumores avanzados.

Los mecanismos por los cuales se puede incrementar el riesgo de cáncer de próstata no están suficientemente claros. Se ha demostrado que el alto consumo de leche incrementa los niveles de factor de crecimiento de la insulina tipo 1, que se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de próstata en un *pooled* análisis de 12 estudios prospectivos[3]. Por otro lado, la elevada ingesta de calcio regula la formación de 1,25-dihidroxi vitamina D3, que podría incrementar la proliferación celular en la próstata. El hecho de que el calcio no proveniente de los lácteos no aumente el riesgo de cáncer de próstata lleva a pensar que los responsables de este efecto sean otros componentes no identificados de los productos lácteos.

Obesidad y sobrepeso

La evidencia más reciente indica que se asocia positivamente con los tumores avanzados (véase el capítulo 14 sobre la obesidad).

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN DISMINUIR EL RIESGO

Licopeno

El licopeno es un carotenoide que se encuentra principalmente en el tomate, al que proporciona el color rojo característico. Desde hace años, diversos estudios epidemiológicos han

observado una reducción del riesgo de cáncer de próstata asociado al alto consumo de tomate y de licopeno, aunque los resultados han sido inconsistentes, sobre todo en los estudios más recientes. En un metaanálisis de 11 estudios de cohorte[4], se observó una reducción no significativa del riesgo del 19 % cuando se compara el alto frente al bajo consumo de tomate crudo, y del 15 % cuando se compara para el consumo de tomate cocido. La reducción del riesgo es menor (del 7 %) y no significativa cuando se comparan los consumos alto y bajo de licopeno, y prácticamente no se constató asociación alguna cuando se midió, en seis estudios de casos y controles anidado, el alto frente al bajo nivel de licopeno en sangre. En los análisis no se diferencian los resultados según el tipo de tumor (avanzado o localizado), lo que podría ser significativo, dado que en el único estudio que lo ha hecho[5] se ha observado una asociación inversa entre los niveles altos de licopeno en sangre con los tumores avanzados de próstata, pero no con los localizados.

El licopeno podría disminuir el riesgo de cáncer de próstata por su capacidad para reducir la oxidación lipídica e inhibir la proliferación de células cancerosas, además de por sus propiedades antioxidantes.

La distinción entre tomate o productos del tomate crudo o cocido es importante porque el licopeno es liposoluble y es conocido que la absorción es mayor cuando se consume cocido y con aceite. El licopeno podría disminuir el riesgo de cáncer de próstata por su potencial capacidad para reducir la oxidación lipídica e inhibir la proliferación de células cancerosas, además de por sus propiedades antioxidantes[6].

Vitamina E y selenio

El selenio es un metal esencial que es parte de al menos 25 selenio-proteínas, como la glutatión peroxidasa, una enzima antioxidante que neutraliza radicales libres[7]. Las fuentes alimentarias que más selenio contienen son los cereales, la carne y los frutos de mar, con importantes diferencias geográficas en su concentración, lo que puede explicar en parte la inconsistencia de los resultados.

Sobre el potencial efecto protector del selenio en el cáncer de próstata, se han realizado diversos estudios observacionales (de casos y controles y de cohorte) y estudios de intervención, aunque con resultados inconsistentes. Un estudio de intervención que utilizó suplementos de selenio[8], y cuyo objetivo no era evaluar el efecto sobre el cáncer de próstata, demostró un efecto protector. Sin embargo, un nuevo y amplio ensayo, el SELECT, estudio[9] destinado a confirmar este hallazgo usando 200 µm/día de L-selenometionina y 400 UI/día de alfa-tocoferol, no encontró ninguna diferencia en la incidencia de cáncer de próstata ni con el selenio, ni con la vitamina E (incluso hubo un aumento del riesgo, aunque no significativo), ni con la combinación de selenio y vitamina E respecto a un placebo, después de un seguimiento medio de más de 5 años.

La vitamina E es un antioxidante y se encuentra en la dieta en el aceite, las frutas, las verduras y los frutos secos[7]. Los resultados sobre su efecto sobre el cáncer de próstata, basados en el consumo alimentario de vitamina E, o su medición en sangre, han dado resultados inconsistentes y, tal como ya se ha apuntado, los suplementos de vitamina E podrían incluso ser perjudiciales.

La conclusión del informe actualizado de la *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR)[2] es que la evidencia sobre un posible efecto perjudicial de bajos niveles de selenio y vitamina E en sangre es limitada.

Pescado y ácidos grasos ω-3

Varios estudios epidemiológicos de tipo casos y controles han sugerido que el elevado consumo de pescado y de los ácidos grasos poliinsaturados ω-3 que contienen, podrían reducir el riesgo de cáncer de próstata. Un amplio metaanálisis[10] de siete estudios prospectivos con más de 5.000

casos de cáncer de próstata ha analizado el riesgo respecto a la concentración en plasma de 14 ácidos grasos de origen marino. Los resultados muestran que los niveles circulantes de estos ácidos grasos no están asociados a una reducción del riesgo de cáncer de próstata. Para 11 ácidos grasos no se observó ninguna asociación y para 3 se encontró un ligero aumento del riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, Vieira AR, Vieira R, Greenwood DC, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Am J Clin Nutr. 2015; 101: 87-117.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continous Update Project Report. Update Prostate Cancer. 2014.
3. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, Key TJ, Ferrucci L, Carter HB, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. Ann Intern Med. 2008; 149: 461-71, W83-8.
4. Chen J, Song Y, Zhang L. Lycopene/tomato consumption and the risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2013; 59: 213-23.
5. Key TJ, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Jenab M, et al. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. Am J Clin Nutr. 2007; 86: 672-81.
6. Wei MY, Giovannucci EL. Lycopene, tomato products, and prostate cancer incidence: A review and reassessment in the PSA screening era. J Oncol. 2012; 2012: 271063.
7. Vance TM, Su J, Fontham ET, Koo SI, Chun OK. Dietary antioxidants and prostate cancer: a review. Nutr Cancer. 2013; 65: 793-801.
8. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. Br J Urol. 1998; 81: 730-4.
9. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). JAMA. 2009; 301: 39-51.
10. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, Barnett M, Brasky TM, Bueno-de-Mesquita HB, et al; Endogenous Hormones, Nutritional Biomarkers and Prostate Cancer Collaborative Group. Circulating fatty acids and prostate cancer risk: individual participant meta-analysis of prospective studies. J Natl Cancer Inst. 2014; 106: 1-10.

9.11 Tumores del aparato urinario

A. Navarro

INTRODUCCIÓN

Los tumores de las vías urinarias ocupan, a nivel mundial, el décimo lugar dentro de las neoplasias más comunes, y su mortalidad se estima en un 2 % con respecto a la total por cáncer. Por el hecho de que son tumores multifocales y recidivan, su mortalidad es relativamente baja, aunque su morbilidad es muy elevada. Con relación al sexo, es de dos a cinco veces más frecuente en varones que en mujeres. Toda la vía urinaria posee el mismo tipo de mucosa, revestida por epitelio de transición o urotelio, y se extiende desde la pelvis, los cálices renales y los uréteres hasta la vejiga y parte de la uretra. Sin embargo, los tumores de las vías urinarias más

frecuentes (97-98 %) se localizan en la vejiga y la mayoría de ellos son, desde el punto de vista histopatológico, transicionales o uroteliales.

Si bien la etiología de los tumores de las vías urinarias aún no está completamente dilucidada, se cree que su origen es multifactorial y en su mayoría de carácter ambiental; entre los factores causantes cabe mencionar algunos compuestos químicos de exposición ocupacional; el tabaco, que es un factor de riesgo establecido; la carga genética, que desempeña también un papel, precedida por años de desarrollo subclínico o silente, y posiblemente algunos factores alimentarios.

El epitelio de transición de las vías urinarias, en particular el de la vejiga, está en prolongado contacto con la orina. Se trata de un epitelio estratificado notablemente «plástico», pues sin variar el número de sus células, es capaz de adaptarse a los bruscos aumentos y vaciamientos del volumen urinario en los ciclos miccionales, y es impermeable al agua y a la mayoría de los solutos presentes en la orina. Este fluido biológico sirve de vehículo para la mayor parte de las excretas hidrosolubles y numerosos catabolitos, para algunos productos del propio metabolismo y, también, para contaminantes ambientales, tóxicos como el arsénico en el agua de consumo, xenobióticos, fármacos, etc. Todos ellos, sea por una prolongada exposición a la mucosa o por ser liposolubles, o por alteraciones en la barrera de impermeabilidad del urotelio o por otras causas aún no establecidas, contribuyen al riesgo de desarrollar tumores de las vías urinarias, en tanto que otros componentes de la dieta podrían prevenirlos[1,2].

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO

Carne roja, carne procesada y componentes de la carne

Varios estudios de tipo casos y controles han mostrado una asociación con la alta ingesta de carne o productos de la carne, pero muy pocos estudios de cohorte han presentado resultados, y no todos encuentran una asociación. Un análisis conjunto de dos estudios de cohorte realizados en Estados Unidos[3] ha encontrado un aumento significativo del riesgo para un consumo elevado de bacón respecto a los que nunca lo consumen. En otra amplia cohorte de Estados Unidos[4] se ha constatado una asociación positiva, aunque no significativa, con el alto consumo de carnes rojas, de nitratos y nitritos de carnes procesadas y aminas heterocíclicas. Otro metaanálisis de seis variables dietéticas y riesgo de cáncer de vejiga[5] sobre cinco estudios de casos y controles y tres estudios de cohorte constataron un aumento significativo del riesgo asociado al consumo de carne, pero no así en los estudios de tipo caso-control; por el contrario, hallaron un aumento del riesgo significativo asociado al alto consumo de grasa en los estudios de casos y controles, pero no en los estudios de cohorte. Ante estos resultados, está clara la necesidad de realizar más estudios para confirmar estos hallazgos.

FACTORES ALIMENTARIOS QUE PUEDEN REDUCIR EL RIESGO

Frutas y verduras

En el estudio anteriormente mencionado[5], el bajo consumo de frutas se asociaba a un aumento significativo del riesgo, tanto en cuatro estudios de cohorte como en cinco estudios de casos y controles, pero el bajo consumo de verduras sólo se asociaba al cáncer de vejiga en los estudios de casos y controles. Sin embargo, los resultados de otros estudios de cohorte llevados a cabo en Europa y Estados Unidos no han confirmado estas asociaciones.

Vitamina C, vitamina E, retinol y carotenoides

Un reciente metaanálisis[6] ha analizado el efecto del consumo de vitaminas C y E y el riesgo de cáncer de vejiga. Para la vitamina C, se ha observado una reducción no significativa del riesgo del 6 % en 9 estudios de cohorte y del

15 % en 11 estudios de casos y controles al comparar la alta frente a la baja ingesta. Para la vitamina E, constata una reducción significativa del riesgo del 15 % para 7 estudios de cohorte y del 20 % para 7 estudios de casos y controles. Otro reciente metaanálisis[7] ha analizado el efecto de la ingesta total de vitamina A, y ha objetivado una reducción no significativa del riesgo del 14 % para 11 estudios de cohorte y una reducción significativa del 22 % para 14 estudios de casos y controles. No se encontró una asociación con el retinol. Se analizó, asimismo, el efecto de los niveles de carotenoides en plasma y sobre cuatro estudios con datos disponibles se observó una reducción significativa del riesgo al comparar las altas con las bajas concentraciones séricas para los carotenoides totales, alfa-caroteno y beta-caroteno, luteína y retinol. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados que indican que probablemente la vitamina E y los carotenoides pueden estar asociados a una reducción del riesgo de cáncer de vejiga.

Es probable que la vitamina E y los carotenoides se asocien con una reducción del riesgo de cáncer de vejiga.

Aparte de los estudios epidemiológicos enfocados a identificar el efecto individual de alimentos y nutrientes, que, como se ha comentado, han permitido reconocer algunos factores alimentarios potencialmente asociados a los tumores de las vías urinarias, se han realizado también estudios sobre estos tumores basados en patrones de dieta (modelos que han sido introducidos en el capítulo 3 y que se describen en el capítulo 12). Algunos de estos estudios[8-10] se han realizado en Latinoamérica (Uruguay y Córdoba, Argentina) y sugieren la posibilidad de un aumento del riesgo de tumores de las vías urinarias asociado a un patrón caracterizado por el frecuente consumo de carne roja o carne procesada y bebidas azucaradas o dulces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silberstein JL, Parsons JK. Evidence-based principles of bladder cancer and diet. Urology. 2010; 75: 340-6.
2. Eynard AR, Navarro A. Crosstalk among dietary polyunsaturated fatty acids, urolithiasis, chronic inflammation, and urinary tract tumor risk. Nutrition. 2013; 29: 930-8.
3. Michaud DS, Holick CN, Giovannucci E, Stampfer MJ. Meat intake and bladder cancer risk in 2 prospective cohort studies. Am J Clin Nutr. 2006; 84: 1177-83.
4. Ferrucci LM, Sinha R, Ward MH, Graubard BI, Hollenbeck AR, Kilfoy BA, et al. Meat and components of meat and the risk of bladder cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Cancer. 2010; 116: 4345-53.
5. Steinmaus CM, Núñez S, Smith AH. Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables. Am J Epidemiol. 2000; 151: 693-702.
6. Wang YY, Wang XL, Yu ZJ. Vitamin C and E intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis of observational studies. Int J Clin Exp Med. 2014; 7: 4154-64.
7. Tang JE, Wang RJ, Zhong H, Yu B, Chen Y. Vitamin A and risk of bladder cancer: a meta-analysis of epidemiological studies.World J Surg Oncol. 2014; 12: 130.
8. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. Cancer Causes Control. 2008; 19: 1243-9.
9. Andreatta MM, Navarro A, Eynard AR. Urinary tract tumors, biology and risk for artificial sweeteners use with particular emphasis on some South American countries. Curr Nutr Food Sci. 2008; 4: 367-82.
10. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay L, Eynard AR. Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. Eur J Cancer Prev. 2010; 19: 478-84.

Uso de suplementos vitamínicos y riesgo de cáncer

9.12

C. A. González Svatetz

En la década de 1980 se publicaron numerosos estudios de tipo casos y controles que mostraron un efecto protector frente al cáncer de vitaminas, como la E y la A, y de carotenoides como el beta-caroteno. Estos compuestos son conocidos por su actividad antioxidante, y debido a que se consideraba que la oxidación producía un daño en el ADN, se creyó que sería posible prevenir el cáncer mediante la suplementación de la dieta con este tipo de vitaminas. Para comprobar su efectividad se desarrollaron varios estudios experimentales aleatorizados, cuyos resultados se describen a continuación.

El *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study* (ATBC)[1] fue uno de los primeros, más ambiciosos e importantes estudios realizados sobre más de 29.000 varones fumadores en Finlandia. Se establecieron cuatro grupos: uno al que se administraron 50 mg/día de alfa-tocoferol, otro 20 mg/día de beta-caroteno, otro en el que se indicaron ambos suplementos y otro de placebo. Sorprendentemente, y después de entre 5 y 8 años de seguimiento, se observó que la suplementación con estos antioxidantes no reducía el riesgo de incidencia del cáncer de pulmón en comparación con el placebo. No sólo no se observó un efecto beneficioso, sino que los participantes que recibieron beta-caroteno tuvieron un 18 % más de incidencia de cáncer de pulmón y un 8 % más en la mortalidad total. Como es posible imaginar, estos sorprendentes resultados generaron una larga controversia científica cuyo objetivo era intentar explicar este efecto perjudicial.

El segundo análisis que publicó los resultados fue el estudio *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET)[2], realizado en Estados Unidos sobre 18.000 varones y mujeres fumadores y trabajadores del amianto. La intervención consistió en proporcionar suplementos de beta-caroteno y vitamina A. Los resultados preliminares confirmaron las conclusiones del estudio de Finlandia, con un 28 % de aumento de la incidencia de cáncer de pulmón y de un 17 % de las muertes totales para los que tomaron suplementos en comparación con los que recibieron placebo, y como consecuencia se decidió suspender la intervención.

Una amplia revisión sistemática y un metaanálisis más reciente[3] de un grupo de la revisión Cochrane ha analizado los resultados de 68 estudios de intervención y aleatorizados, que incluyeron a más de 200.000 participantes, y que comparaban el beta-caroteno, la vitamina A, la vitamina C, la vitamina E y el selenio con placebos; este metaanálisis representa una evidencia muy sólida y definitiva sobre el efecto de las vitaminas antioxidantes. Se constató que la suplementación con beta-caroteno, vitamina A o vitamina E, en forma simple o combinada, incrementaba significativamente la mortalidad total (entre el 5 % y el 16 %, comparadas con el placebo). La suplementación con vitamina C y selenio no indujo, por el contrario, un aumento de la mortalidad, aunque tampoco un efecto beneficioso.

Sobre estos resultados se pueden hacer diferentes interpretaciones; así, por un lado, hay que tener en cuenta que las vitaminas que se usan en estos ensayos son compuestos de síntesis y, como se ha comentado, las vitaminas antioxidantes naturales contenidas en los alimentos tienen, por el contrario, un efecto beneficioso sobre ciertos tipos de tumores. Por otro lado, en los suplementos las vitaminas se consumen aisladas, mientras que en la alimentación se consumen conjuntamente con otros compuestos y es posible que ejerzan algún tipo de interacción. Por ello, se

debe recordar que la fuente más importante de antioxidantes debe provenir de la dieta, y no del consumo de suplementos. Finalmente, hoy día existe una evidencia[4] que muestra que cuando el nivel de los compuestos antioxidantes en el organismo es suficiente y adecuado, actúan, por el contrario, como oxidantes. Por ello, en población relativamente bien nutrida (sin déficit de vitaminas) el uso de suplementos no sólo no es beneficioso, sino que es perjudicial. A pesar de ello, más del 50 % de la población adulta, sobre todo en los países occidentales más ricos, toma regularmente suplementos antioxidantes.

La fuente más importante de antioxidantes debe provenir de la dieta, y no del consumo de suplementos.

Se ha publicado, asimismo, una revisión sistemática Cochrane[5] sobre el uso de suplementos de vitamina D en la prevención de la mortalidad, pero no proporciona resultados sobre el riesgo de cáncer. Sobre 56 estudios aleatorizados, con más de 95.000 participantes, realizados en países de alto nivel económico, se ha encontrado que los suplementos con vitamina D_3 parecen reducir la mortalidad en personas mayores, aunque combinados con calcio aumentan el riesgo de litiasis renal.

Finalmente, se han comenzado a publicar revisiones sobre el efecto del consumo de suplementos vitamínicos en pacientes con cáncer. Un reciente metaanálisis[6] presenta los resultados de diez estudios prospectivos del uso de suplementos vitamínicos de vitamina C y el consumo alimentario de vitamina C en más de 17.000 mujeres con cáncer de mama. Con el uso de suplementos vitamínicos se observó una reducción de la mortalidad del 19 % por todas las causas y del 15 % de la mortalidad por cáncer de mama. El efecto de la vitamina C de la dieta fue más beneficioso, con una reducción de la mortalidad del 27 % para todas las causas y del 22 % para el cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Alpha-Tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. N Engl J Med. 1994; 330: 1029-35.
2. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. J Natl Cancer Inst. 1996; 88: 1550-9.
3. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007; 297: 842-57.
4. Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, Barrandon E, Bertrais S, Galan P, et al. Beta-carotene supplementation and cancer risk: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Int J Cancer. 2010; 127: 172-84.
5. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 1: CD007470.
6. Harris HR, Orsini N, Wolk A.Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer. 2014; 50: 1223-31.

10

Consumo de bebidas alcohólicas y riesgo de cáncer

A. Agudo Trigueros

PREGUNTAS CLAVE

- ¿Cuáles son las características de las distintas bebidas alcohólicas?
- ¿A través de qué mecanismos actúa el alcohol en la carcinogénesis?
- ¿Qué evidencias existen sobre la asociación del alcohol con el cáncer?

IMPORTANCIA DEL CONSUMO DE ALCOHOL Y DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

En la mayoría de las culturas se ha observado el consumo tradicional de diversas formas de bebidas que contienen alcohol. Sin embargo, sólo unas pocas han alcanzado una producción comercial a gran escala, como el vino, la cerveza y ciertas bebidas destiladas. Pero a escala local existe una gran diversidad de bebidas producidas por fermentación o destilado de gran consumo. Con la industrialización y urbanización, el consumo de bebidas alcohólicas ha seguido una tendencia creciente. El etanol (alcohol) forma parte de otros productos (por ejemplo, cosméticos), aunque su uso pueda suponer una fuente de exposición en algunos individuos, cuantitativamente su aportación al consumo total de alcohol es menor[1].

Tipos de bebidas alcohólicas y principales características

El etanol (alcohol) es el ingrediente activo común a todas las bebidas alcohólicas, aunque su concentración varía según el tipo de bebida[1]. El etanol posee un contenido energético de 7 kilocalorías por gramo (kcal/g). Además del alcohol, las diferentes bebidas alcohólicas tienen otros componentes bioactivos. En el vino, por ejemplo, la composición depende de las variedades de uva utilizadas para su elaboración. En general, el contenido alcohólico varía en volumen del 9 % al 15 %. El vino tinto suele tener un elevado contenido de compuestos fenólicos y polifenoles (como el resveratrol), y posee capacidad antioxidante, como se ha demostrado en estudios experimentales. Estos compuestos están también presentes en el vino blanco, aunque en menor cantidad, que sin embargo tiene azúcar y puede contener vitaminas B y C y algunos minerales. La cerveza se produce fundamentalmente a partir de la cebada, aunque también se utilizan otros cereales. Existen muchas variedades de cerveza, pero en general contienen entre un 3 % y un 7 % de etanol y, al igual que el vino, puede contener algunos compuestos fenólicos y niveles variables de vitaminas B y minerales. Los licores y destilados contienen cantidades mayores

de etanol (35-50 % en volumen) y algunos destilados, como el tequila, aunque pueden contener productos aromáticos, aportan cantidades mínimas de otros compuestos.

Patrones de consumo de alcohol

En la medición del alcohol hay que tener en cuenta que, al ser su densidad menor que la del agua, el contenido de etanol de las bebidas alcohólicas expresado en volumen no corresponde al contenido real; así, 10 mL de alcohol contienen 8 g de etanol puro. Por otra parte, frecuentemente se expresa el consumo de alcohol como unidades estándar. No hay una definición unánime, pero en general varía entre 10-15 g de etanol[1]. En la población mundial el consumo de alcohol aporta una media del 2,3 % de la ingesta calórica[1]. Los patrones de consumo no sólo deben tener en cuenta el consumo promedio de la población, sino su distribución según la proporción de consumidores y el consumo de éstos, que además varía por edad y sexo[2,3]. Globalmente, en la población con edad de 15 o más años, el 38,3 % consumen alcohol, 13,7 % son exconsumidores y el 48 % son abstemios; entre los consumidores, el consumo medio es de 37,4 g/día. El consumo varía según la región mundial; por ejemplo, en Europa y América, las proporciones de consumidores son, respectivamente, de 66,5 % y 61,5 %, y el promedio diario en los consumidores es de 36,5 g/día y 29,5 g/día. En los varones, la proporción de consumidores es un 60 % mayor que las mujeres, y el consumo medio diario en los consumidores es prácticamente el doble.

En la población mundial, el consumo de alcohol aporta alrededor del 2,3 % de la ingesta calórica. En la población con 15 años de edad o más, el 38,3 % consumen alcohol, el 13,7 % son exconsumidores y el 48 % son abstemios; entre los consumidores, el consumo medio es de 37,4 g/día.

MECANISMOS BIOLÓGICOS, METABOLISMO Y CARCINOGÉNESIS

Las bebidas alcohólicas contienen una mezcla de diferentes sustancias, aunque el componente común y el más abundante es el etanol. Se metaboliza rápidamente en el hígado (10-15 g por hora); tras la ingesta el pico máximo se alcanza a los 30-60 minutos. El metabolismo del alcohol es relativamente simple; primero se oxida a acetaldehído mediante la acción de la alcohol deshidrogenasa (ADH), y el acetaldehído es a su vez oxidado mediante la acetaldehído deshidrogenasa (ALDH) para producir acetato[4]. Tanto las ADH como las ALDH son familias de enzimas, y algunos polimorfismos en los genes que las codifican (por ejemplo, *ADH1B* y *ALDH2*) pueden ocasionar un incremento importante en la concentración de acetaldehído.

Los mecanismos por los que el alcohol y las bebidas alcohólicas pueden ser carcinogénicos aún no están totalmente determinados. Sin embargo, se atribuyen en gran medida a su principal metabolito, el acetaldehído, para el cual se han demostrado experimentalmente efectos genotóxicos[5]. Sin embargo, se han propuesto otros mecanismos mediante los cuales el etanol y el acetaldehído podrían favorecer la carcinogénesis: producción de prostaglandinas, peroxidación lipídica, generación de radicales oxidantes libres, incremento de la concentración de estrógenos, disminución de la capacidad reparadora del ADN e interferencia en el metabolismo del ácido fólico, modificando indirectamente la metilación. Experimentalmente se ha demostrado que el etanol puede interferir en el metabolismo del ácido retinoico y, por tanto, alterar el crecimiento y la diferenciación celular y la apoptosis. Asimismo, el alcohol puede actuar facilitando la absorción y penetración de otros carcinógenos, como por ejemplo los contenidos en el humo del tabaco.

Los mecanismos por los que el alcohol y las bebidas alcohólicas pueden ser carcinogénicos aún no están totalmente deter-

minados. Se atribuye el efecto a su principal metabolito, el acetaldehído, que tiene acción genotóxica. Otros mecanismos que podrían favorecer la carcinogénesis son: producción de prostaglandinas, peroxidación lipídica, generación de radicales oxidantes libres, incremento de la concentración de estrógenos, disminución de la capacidad reparadora del ADN e interferencia en el metabolismo del ácido fólico, modificando indirectamente la metilación. ■

CONSUMO DE ALCOHOL Y BEBIDAS ALCOHÓLICAS Y RIESGO DE CÁNCER

La asociación entre el riesgo de cáncer y el consumo elevado de alcohol se conoce desde las primeras décadas del siglo pasado, especialmente en relación con el cáncer de esófago y otros tumores del tubo digestivo. Posteriormente, multitud de estudios analíticos y ecológicos llevaron a la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) a definir el alcohol como carcinógeno para los seres humanos en 1988[6], y posteriormente en 2007, 2010 y 2012[7]. Los tumores causados por el consumo de alcohol eran, según la IARC, los de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, hígado, colon y recto, y cáncer de mama en mujeres. En la **tabla 10-1** se presenta un resumen de esta evidencia sobre los tumores asociados al elevado consumo de alcohol y bebidas alcohólicas.

Cáncer de cavidad oral, faringe y laringe

El consumo de alcohol y de bebidas alcohólicas es, después del tabaco, la principal causa de cáncer de cavidad oral, faringe y laringe. La evidencia disponible incluye algunos estudios de cohorte y ecológicos y multitud de estudios de casos y controles, tanto sobre el alcohol considerado globalmente, como sobre diferentes tipos de bebidas alcohólicas. En cuanto al alcohol total, tres estudios prospectivos demostraron un aumento del riesgo con niveles mayores de consumo; el metaanálisis de dos de ellos estimó un incremento significativo del riesgo de cánceres de cavidad oral, faringe y laringe del 24 % por cada unidad de consumo por semana (dependiendo de los estudios, una unidad equivale a 8-15 g de etanol puro)[1]. El efecto fue menor, aunque también significativo, en un metaanálisis de 25 estudios de casos y controles, con un incremento del riesgo del 3 % por cada unidad de consumo. Un patrón de efecto similar se observó en diversos estudios prospectivos y sobre todo de casos y controles respecto al consumo de cerveza, vino y licores. La relación dosis-respuesta parece ser curvilínea, con un incremento de riesgo mayor para niveles más altos de consumo, y sin que se aprecie un claro umbral para el efecto, es decir, que no se observa un nivel de consumo por debajo del cual no se incremente el riesgo de cáncer respecto a los no consumidores[1]. Un análisis más reciente ha aportado datos adicionales sobre los aspectos cuantitativos de la asociación, y ha sugerido que es más importante (en términos de magnitud del riesgo) el efecto de la intensidad del consumo (dosis) que la duración de la exposición[8].

Uno de los elementos clave con respecto al efecto del alcohol sobre los tumores de boca, faringe y laringe es su interacción con el tabaco. Un análisis combinado de 18 estudios de casos y controles estimó un efecto más que multiplicativo, con un parámetro de interacción de 2,2[9]; la interpretación de este parámetro es que el riesgo de quienes fuman y consumen alcohol (con respecto a los no bebedores

Tabla 10-1. Tumores asociados al consumo de alcohol

• Cavidad oral	• Hígado
• Colon y recto	• Laringe
• Escamoso de esófago	• Mama
• Faringe	

y no fumadores) es algo más del doble del que se esperaría a partir de los riesgos exclusivos de quienes fuman pero no consumen alcohol y de los que beben alcohol pero no fuman. El valor de este parámetro varía según la localización, siendo de 3,1 para los tumores de cavidad oral, 1,9 para los de faringe y 1,6 para los de laringe. Teniendo en cuenta el mayor efecto del tabaco y el efecto tan relevante de la interacción, a veces se ha cuestionado si el efecto causal del alcohol se ejerce exclusivamente a través del tabaco. El análisis combinado de 15 estudios que incluyeron a más de 10.000 casos y 15.000 controles ha permitido analizar el efecto del tabaco y el alcohol sobre este grupo de tumores de forma independiente; en concreto, fue posible examinar el efecto del alcohol en algo más de 1.000 casos y 5.000 controles que nunca habían fumado[10]. En este grupo de no fumadores se observó un incremento del riesgo para niveles crecientes de consumo de alcohol, con una buena relación dosis-respuesta; específicamente, se estimó que los consumidores de tres o más unidades al día (25-45 g de etanol) doblaban el riesgo con respecto a los no consumidores de alcohol (incremento de riesgo estadísticamente significativo). El patrón de incremento significativo del riesgo con niveles mayores de consumo se mantuvo en los análisis restringidos a casos de cáncer de faringe y laringe, pero fue menos evidente para los de cavidad oral.

Otro de los elementos discutidos con respecto a la relación entre el alcohol y los tumores de cabeza y cuello es el posible efecto diferencial para los diversos tipos de bebidas alcohólicas, o incluso si todas las bebidas alcohólicas entrañan un riesgo de padecer tumores de cavidad oral, faringe y laringe. En un estudio de casos y controles multicéntrico llevado a cabo en diez países europeos con 2.001 casos y 2.125 controles se analizó el efecto específico de diferentes tipos de bebidas alcohólicas[11]. Respecto a los no consumidores, el incremento de riesgo, ajustado por el consumo total de alcohol, fue del 51 % para los consumidores de cerveza, el 24 % para los de vino y del 33 % para los de licores (los de vino y cerveza estadísticamente significativos); se observó un patrón similar restringiendo el análisis a quienes eran consumidores exclusivos de un solo tipo de bebida.

Se considera que los tumores de cavidad oral, faringe, laringe, hígado, colon y recto, el tumor escamoso de esófago y el cáncer de mama en las mujeres, están causados por el consumo de alcohol.

Cáncer de esófago

Una revisión sobre el consumo de alcohol y bebidas alcohólicas y el riesgo de cáncer de esófago de forma global, sin distinguir los dos principales tipos histológicos, se basó en 8 estudios prospectivos, 56 estudios de casos y controles y 10 estudios ecológicos[1]. Considerando el consumo total de alcohol, la mayoría de los estudios analíticos mostraron un incremento del riesgo al comparar los niveles más altos y más bajos de consumo de alcohol. El mismo patrón se ha observado en los estudios que analizan separadamente el consumo de vino, cerveza o licores. Este patrón de asociación positiva es menos consistente en los estudios ecológicos. En un metaanálisis de los 20 estudios de casos y controles con datos cuantitativos se estimó un incremento del riesgo significativo del 4 % por cada unidad de consumo por semana.

Posteriormente, otra revisión y un metaanálisis de 13 estudios de cohorte y 40 de casos y controles consideró el riesgo de cáncer de esófago de tipo escamoso en relación con diferentes niveles de consumo de alcohol: bajo ($\leq$ 12,5 g/día), moderado ($>$ 12,5 y $<$ 50 g/día) y elevado ($\geq$ 50 g/día)[12]. Las estimaciones correspondientes a los tres niveles de consumo del riesgo relativo de cáncer escamoso de esófago (en relación con el riesgo de los no consumidores), fueron de 1,35, 2,15 y 3,35 para bajos, moderados y elevados consumidores, respectivamente; las estimaciones para los niveles moderado y alto son estadísticamente

significativas. La mayoría de los estudios incluyen exclusivamente varones, aunque algunos muestran estimaciones para ambos sexos conjuntamente. Restringiendo el análisis a los no fumadores (estudios de cohorte y de casos y controles conjuntamente), no se observa asociación con el nivel bajo de consumo de alcohol (≤ 12,5 g/día), mientras que los riesgos relativos para consumidores moderados y elevados son de 1,54 y 3,09, respectivamente, ambos estadísticamente significativos.

Finalmente, un metaanálisis de 4 estudios de cohorte y 20 de casos y controles evaluó el consumo de alcohol en relación con el adenocarcinoma de esófago y del cardias[13]. No se encontró asociación significativa al comparar los consumidores de cualquier cantidad de alcohol con los no consumidores, ni tampoco al analizar diferentes niveles de consumo (≤ 1, 1-< 4, ≥ 4 unidades de consumo al día). Considerando el grado de ajuste de diversos estudios, no parece que estas estimaciones puedan explicarse por la confusión residual debida a otros factores de riesgo del adenocarcinoma de esófago, como el reflujo esofágico, la obesidad, el tabaco o el bajo consumo de fruta y verdura.

Los mecanismos biológicos potencialmente implicados son los propuestos para el efecto carcinogénico del alcohol en general. Sin embargo, para el cáncer de esófago debe considerarse un posible efecto sinérgico con el tabaco, según el cual algunos carcinógenos del tabaco pueden inducir mutaciones que serían reparadas de forma menos eficiente en presencia del alcohol. Por otra parte, el alcohol puede actuar como disolvente, favoreciendo la penetración en la mucosa de otros carcinógenos[1].

Cáncer de hígado

Una gran cantidad de estudios prospectivos y de casos y controles han evaluado la asociación entre el consumo de alcohol y el cáncer hepático, considerando tanto el consumo de alcohol total como el de diferentes tipos de bebidas alcohólicas separadamente[1]. En cuanto al consumo de bebidas alcohólicas de forma genérica, la mayoría de los estudios, tanto prospectivos como de casos y controles, muestran un incremento del riesgo para los niveles altos con respecto a los niveles bajos de consumo. Los datos cuantitativos disponibles sólo permiten un metaanálisis de cinco estudios, con una estimación de un riesgo relativo de cáncer hepático de 1,18 (significativo) para los grandes consumidores al compararlos con los consumidores de bajas cantidades de alcohol. En el metaanálisis de seis estudios de cohorte que midieron la exposición como etanol puro, se estimó un incremento significativo del riesgo de cáncer hepático del 10 % por cada 10 g o por cada 10 mL/día. En los estudios que consideraron el consumo por separado de cerveza, vino o licores, el patrón general fue el de una asociación positiva entre el consumo de bebidas alcohólicas y el riesgo de cáncer de hígado. Debe apuntarse que, a pesar de la cantidad y consistencia de las evidencias disponibles, la validez de algunos estudios es limitada debido a una evaluación deficiente de la exposición y a la falta de información (y, por tanto, de ajuste) de los antecedentes de infección por los virus de las hepatitis B o C.

Además de los diversos mecanismos que pueden justificar el papel del alcohol en la carcinogénesis, se sabe que el consumo de alcohol, especialmente a dosis altas y de forma crónica, causa daño hepático que puede incluso llegar a producir cirrosis. La inflamación crónica es un factor promotor de tumores y por tanto el proceso inflamatorio de fibrosis y posterior cirrosis asociado al alcohol puede contribuir a la carcinogénesis hepática[1]. Por otra parte, parece haber una interacción con la acción del virus de la hepatitis C, que parece acelerar el curso de la afección hepática causada por el alcohol.

Cáncer de colon y recto

La revisión por expertos de un importante número de estudios prospectivos y retrospectivos que analizaron la relación entre el consumo de alcohol y este tipo de cáncer, concluyó que hay un incremento del riesgo de cáncer de colon y recto, así como con los tumores de colon

y recto considerados por separado[1]. La asociación tiene una buena relación dosis-respuesta, y se encuentra tanto al considerar el consumo de bebidas alcohólicas, como el consumo de alcohol expresado como etanol puro. Sin embargo, al intentar analizar el efecto de los diferentes tipos de bebidas, los resultados son insuficientes para extraer conclusiones válidas.

Una actualización posterior[14] basada en un metaanálisis de ocho estudios de cohorte ha estimado un incremento del riesgo de cáncer de colon y recto por cada 10 g/día de alcohol; los aumentos correspondientes son del 9 % para el cáncer de colon (basado en 12 estudios) y del 10 % para el cáncer de recto (11 estudios). Todos estos incrementos de riesgo son estadísticamente significativos. El efecto es mayor en varones que en mujeres; para cáncer de colon y recto, el incremento del riesgo (por 10 g/día de alcohol) es del 11 % en varones y del 7 % en mujeres (este último no es significativo). Finalmente, una revisión reciente ha analizado 27 estudios de cohorte y 32 estudios de casos y controles[15]. Basándose en el metaanálisis de 23 estudios de cohorte, los incrementos del riesgo de cáncer de colon y recto, comparados con el riesgo de los no consumidores, fueron los siguientes: 12 % para consumidores en general, 2 % para consumidores de ≤ 1 unidad/día, 24 % para consumidores de 2-3 unidades/día y 57 % para consumidores de ≥ 4 unidades/día; excepto para los bajos consumidores (≤ 1 unidad/día), todos los incrementos del riesgo fueron estadísticamente significativos. En general, el aumento del riesgo es mayor para varones que para mujeres, y para los tumores de recto que para los de colon. Un análisis de dosis-respuesta mediante polinomios fraccionales estimó incrementos del riesgo significativos de cáncer de colon y recto del 7 %, 18 %, 38 % y 82 % para consumos de alcohol de 10, 25, 50 y 100 g/día, respectivamente.

El efecto del alcohol sobre el colon y el recto puede estar modificado (por la interacción) por el tabaco, así como por polimorfismos de las enzimas ADH y ALDH. Además de los mecanismos generales de carcinogénesis, el alcohol puede producir un déficit de ácido fólico en la mucosa del colon y el recto, posiblemente causado por la inhibición de enzimas importantes para el metabolismo del ácido fólico[1]. Por otra parte, algunas bacterias intestinales con gran actividad alcohol-deshidrogenasa pueden oxidar el alcohol en la mucosa colorrectal, llegando a producir niveles de acetaldehído hasta 1.000 veces superiores a los alcanzados en sangre.

Cáncer de mama

La relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama fue evaluada en el segundo informe de la WCRF, que revisó una gran cantidad de estudios prospectivos y retrospectivos, así como algunos estudios ecológicos[1]. Un metaanálisis de nueve estudios de cohorte estimó un incremento significativo del riesgo del 10 % por cada 10 g/día de etanol para el cáncer de mama en general. También basándose en estudios de cohorte un metaanálisis de cinco estudios restringido al cáncer de mama en mujeres premenopáusicas estimó un aumento significativo del riesgo del 9 % (por 10 g/día de etanol); en el metaanálisis para mujeres posmenopáusicas (11 estudios) el incremento, también significativo, fue del 8 %. Una actualización posterior[16] con 13 estudios de cohorte en mujeres posmenopáusicas confirmó el incremento significativo del riesgo del 8 % por 10 g/día de etanol. Un metaanálisis de tres estudios de cohorte y siete de casos y controles evaluó la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama según la expresión de receptores hormonales[16,17]. Para un incremento de consumo de 10 g/día de alcohol, el incremento de riesgo fue del 12 % para los tumores positivos para receptores de estrógenos (ER+), del 7 % para los ER– y del 11 % para los ER+/PR+ (positivos para receptores de estrógenos y de progesterona), todos ellos significativos. No se observó incremento del riesgo para los ER+/PR–.

Además de los mecanismos generales de carcinogénesis atribuidos al alcohol y el acetaldehído, se ha demostrado que el alcohol puede interferir en las vías metabólicas y de acción de

los estrógenos de diferentes maneras, modificando tanto los niveles hormonales como los receptores estrogénicos[1].

Cáncer de estómago

Entre los tumores que no se habían incluido como causalmente asociados al alcohol en el informe del WCRF[1], destaca el cáncer de estómago. Sin embargo, en un metaanálisis reciente se ha evaluado la asociación entre el consumo de alcohol y el adenocarcinoma gástrico, globalmente y según la localización tumoral, en 15 estudios de cohorte y 44 de casos y controles[18]. Comparando los consumidores (independientemente de la cantidad) con los no consumidores, se estimó un exceso de riesgo significativo del 7%. Restringiendo el análisis a los estudios de cohorte, el exceso de riesgo es del 4% (no significativo). Si se considera la comparación entre no consumidores y grandes consumidores (≥ 4 unidades/día o ≥ 45 g/día de etanol), el exceso de riesgo (significativo) es del 20%; nuevamente, al restringir la comparación a los estudios de cohorte el exceso de riesgo es menor, del 12% (no significativo). Analizando separadamente la localización tumoral, no se observa asociación con los tumores localizados en el cardias, mientras que para los situados en la parte distal del estómago (no cardias), el exceso de riesgo para los grandes consumidores es del 17% (no significativo). Finalmente, en un análisis de dosis-respuesta que utilizó la función con mejor ajuste a los datos, se observa que esta función tiene un mínimo para el consumo de 10 g/día de etanol (riesgo ligeramente inferior al de los no consumidores), mientras que el exceso de riesgo se incrementa para niveles crecientes de consumo, con los siguientes valores: 1% para 25 g/día, 14% para 50 g/día, 30% para 75 g/día, 45% para 100 g/día y 62% para 125 g/día; todas las estimaciones, excepto para el consumo de 25 g/día, son estadísticamente significativas. A partir de los resultados de este metaanálisis se puede concluir que el consumo elevado de alcohol (a partir de 50 g/día) es una causa de adenocarcinoma gástrico, posiblemente limitado a los tumores del estómago distal.

Probablemente, el elevado consumo de alcohol está asociado con los tumores distales del estómago y posiblemente con el cáncer de páncreas.

Otros tumores posiblemente asociados con el consumo de alcohol

Finalmente, algunos metaanálisis han estimado un exceso de riesgo moderado, pero significativo, para el consumo elevado (≥ 3 unidades/día) de alcohol en relación con el cáncer de páncreas[19] y para diversos niveles de consumo en relación con el cáncer de próstata[20]. Sin embargo, las revisiones de expertos más recientes concluyen que la evidencia sobre una posible asociación entre cáncer de páncreas y consumo elevado de alcohol (≥ 3 unidades/día) es limitada, aunque sugieren que la asociación es posible[21]. Respecto al cáncer de próstata, se considera que la evidencia sobre su asociación con el consumo de alcohol es limitada[22].

IMPACTO DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN LA INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER

Se estima que en el año 2010 aproximadamente 337.000 muertes (246.000 varones y 91.000 mujeres) se debieron a cáncer atribuible al consumo de alcohol, lo que representa el 0,6% de todas las muertes (0,8 % en varones y 0,4% en mujeres)[2,3]. Las tasas de mortalidad correspondientes (por 100.000 habitantes) son de 4,9 en conjunto y de 7,1 y 2,7 en varones y mujeres, respectivamente. Estas tasas varían según las diferentes regiones y países; así, para ambos sexos conjuntamente, las tasas en Europa occidental son de 6,5 (por 100.000 habitantes), mientras que en diversas regiones de Latinoamérica varían entre 1,7 y 5,3. La mayor contribución a las muertes por cáncer atribuible al alcohol corresponde, globalmente, al cáncer de hígado y de esófago. En cuanto a la incidencia, se ha

estimado que cada año se registran 389.000 casos nuevos de cáncer en todo el mundo atribuibles al alcohol[23]. Esto representa el 3,6 % de todos los tumores (5,2 % en los varones y 1,7 % en las mujeres). Esta proporción es particularmente elevada en los países de Europa central y oriental. La contribución más importante corresponde a los tumores de cavidad oral y faringe.

RECOMENDACIONES

La evidencia disponible muestra que el consumo de alcohol está asociado causalmente a diversos tipos de tumores, mientras que no hay evidencias suficientes que demuestren un efecto protector. Además, tampoco hay una evidencia clara de un nivel de consumo por debajo del cual no haya un incremento del riesgo. Por tanto, basándose únicamente en la prevención del cáncer, debería evitarse el consumo de alcohol. Sin embargo, desde el punto de vista de la salud global, debe tenerse en cuenta que el consumo moderado de bebidas alcohólicas puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria. Por tanto, la recomendación con respecto al alcohol establece que, si se toman bebidas alcohólicas, su consumo debe limitarse a un máximo diario de dos unidades para los varones o de una unidad para las mujeres[1]. Como ya se ha comentado, una unidad corresponde a 10-15 g de etanol. Quedan excluidos de esta recomendación, obviamente, los menores de 15 años y las mujeres embarazadas.

RESUMEN

- El etanol (alcohol) es el ingrediente activo común a todas las bebidas alcohólicas, y su contenido energético es de 7 kcal/g. En el vino, el contenido alcohólico varía en volumen del 9 % al 15 %, en la cerveza entre 3 % y 7 % y en licores y destilados entre 35 % y 50 %.
- En la población mundial, el consumo de alcohol aporta alrededor del 2,3 % de la ingesta calórica. En la población con 15 años de edad o más, el 38,3 % consumen alcohol, el 13,7 % son exconsumidores y el 48 % son abstemios; entre los consumidores, el consumo medio es de 37,4 g/día.
- El consumo varía según la región geográfica; así, en Europa y América, las proporciones de consumidores son, respectivamente, del 66,5 % y del 61,5 %, y el promedio diario en los consumidores es de 36,5 g/día y 29,5 g/día. En los varones, la proporción de consumidores es un 60 % mayor que las mujeres, y el consumo medio diario en los consumidores es prácticamente el doble.
- En su metabolismo el alcohol se oxida a acetaldehído mediante la acción de la ADH, y el acetaldehído es, a su vez, oxidado mediante la ALDH para producir acetato. Tanto las ADH como las ALDH son familias de enzimas, y algunos polimorfismos en los genes que las codifican (*ADH1B, ALDH2*) pueden ocasionar un incremento importante en la concentración de acetaldehído.
- Los mecanismos por los que el alcohol y las bebidas alcohólicas pueden ser carcinogénicos aún no están totalmente determinados y su efecto se atribuye en gran medida a la acción genotóxica de su principal metabolito, el acetaldehído.
- Otros mecanismos podrían ser la producción de prostaglandinas, la peroxidación lipídica, la generación de radicales oxidantes libres, el incremento de la concentración de estrógenos, la disminución de la capacidad reparadora del ADN o la interferencia en el metabolismo del ácido fólico o del ácido retinoico.

- Se considera que los tumores de cavidad oral, faringe, laringe, hígado, colon y recto, el tumor escamoso de esófago y el cáncer de mama en las mujeres, están causados por el consumo de alcohol. Probablemente, el elevado consumo de alcohol está asociado, además, con los tumores distales del estómago y posiblemente con el cáncer de páncreas.
- Se estima que el 3,6 % de todos los tumores (5,2 % en los varones y 1,7 % en las mujeres) son atribuibles al consumo de alcohol.
- Si se ingieren bebidas alcohólicas, su consumo debe limitarse a un máximo diario de dos unidades para los varones o una unidad para las mujeres.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
2. World Health Organization (WHO). Global status report on alcohol and health. 2014.
3. Shield KD, Rylett M, Gmel G, Gmel G, Kehoe-Chan TA, Rehm J. Global alcohol exposure estimates by country, territory and region for 2005: a contribution to the Comparative Risk Assessment for the 2010 Global Burden of Disease Study. Addiction. 2013; 108: 912-22.
4. Seitz HK, Becker P. Alcohol metabolism and cancer risk. Alcohol Res Health. 2007; 30: 38-41, 44-7.
5. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. Nat Rev Cancer. 2007; 7: 599-612.
6. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Alcohol drinking. 1988; 44.
7. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions. 2012; 100E.
8. Lubin JH, Purdue M, Kelsey K, Zhang ZF, Winn D, Wei Q, et al. Total exposure and exposure rate effects for alcohol and smoking and risk of head and neck cancer: a pooled analysis of case-control studies. Am J Epidemiol. 2009; 170: 937-47.
9. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009; 18: 541-50.
10. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. J Natl Cancer Inst. 2007; 99: 777-89. Fe de erratas en: J Natl Cancer Inst. 2008; 100: 225. Fernández, Leticia [added].
11. Marron M, Boffetta P, Møller H, Ahrens W, Pohlabeln H, Benhamou S, et al. Risk of upper aerodigestive tract cancer and type of alcoholic beverage: a European multicenter case-control study. Eur J Epidemiol. 2012; 27: 499-517.
12. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2011; 129: 2473-84.
13. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. Ann Oncol. 2012; 23: 287-97.
14. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of colorectal cancer. 2011.
15. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol. 2011; 22: 1958-72.
16. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer. 2010
17. Suzuki R, Orsini N, Mignone L, Saji S, Wolk A. Alcohol intake and risk of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer. 2008; 122: 1832-41. Fe de erratas en: Int J Cancer. 2008; 123: 981.
18. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. Ann Oncol. 2012; 23: 28-36.

19. Tramacere I, Scotti L, Jenab M, Bagnardi V, Bellocco R, Rota M, et al. Alcohol drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Int J Cancer. 2010; 126: 1474-86.
20. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Eur J Cancer Prev. 2012; 21: 350-9.
21. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of pancreatic cancer. 2012.
22. World Cancer Research Fund International. Continuous update project report: Diet, nutrition, physical activity, and prostate cancer. 2014.
23. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. Int J Cancer. 2006; 119: 884-7.

11

Consumo de bebidas no alcohólicas y riesgo de cáncer

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Puede el consumo de mate aumentar el riesgo de cáncer?**
- **¿Qué efecto tiene el consumo de café sobre el riesgo de cáncer?**
- **¿Cuál es el efecto del consumo de té sobre el riesgo de cáncer?**
- **¿El consumo de bebidas azucaradas puede aumentar el riesgo de cáncer?**

CONSUMO DE MATE Y RIESGO DE CÁNCER

El mate. Propiedades

El mate es una infusión que se prepara con hojas de yerba mate, una planta (*Ilex paraguariensis*) que crece en Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay, especialmente en las cuencas de los ríos Paraná, Paraguay y Uruguay. Las hojas de estas plantas, previamente secadas, cortadas y molidas, forman la yerba mate. Tradicionalmente se bebe con agua caliente, mediante una caña delgada denominada bombilla, que se coloca en un pequeño recipiente llamado «mate» (generalmente de calabaza), aunque, según la zona, puede tener otras denominaciones como «guampa». En zonas de Paraguay se prepara a veces con agua fría y recibe el nombre de «tereré». También sepuede tomar en forma de infusión, como el té, usando un saquito de yerba mate que se prepara en una taza normal (se denomina entonces «mate cocido»). El mate tiene un sabor amargo, por lo que muchas personas le añaden azúcar, miel u otras hierbas.

El mate se consume desde la época precolombina, principalmente entre los pueblos originarios guaraníes, fue adoptado por los colonizadores españoles y forma parte actualmente del acervo cultural de América del sur, donde gran parte de la población lo consume frecuentemente. Como sucede con el té o el café, el mate tiene un efecto estimulante debido a la cafeína que contiene. Pero no existen muchos estudios sobre la composición de la yerba mate y sus propiedades y efectos sobre la salud. Según los resultados de los estudios experimentales principalmente en modelos animales, y algunos en seres humanos, se cree[1] que podría tener un efecto antioxidante, antiinflamatorio y antimutágeno. Podría reducir el peso y los niveles del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. Pero no hay ensayos aleatorizados en seres humanos que hayan demostrado estos efectos.

Por otro lado, en estudios con cromatografía de masas de muestras de diversas marcas comerciales de yerba mate producidas en Brasil[2], se han constatado diversas concentraciones de hidrocarburos policíclicos aromáticos (principalmente benzopireno) que se cree que se originan en el proceso de secado (a altas temperaturas) y procesamiento de las hojas de la yerba

mate. La diversidad de concentración de estos compuestos químicos en las distintas muestras respalda la idea de la importancia del tipo de procesamiento en su formación. Los niveles más bajos se encontraron en muestras en las cuales el humo no tocaba las hojas.

Evidencias epidemiológicas sobre el consumo de mate y el riesgo de cáncer

Existe en ciertas áreas de América del sur, que comprenden el noreste de Argentina, el sur de Brasil, Uruguay y Paraguay, una relativamente alta incidencia de cáncer de esófago de tipo escamoso[3]. Este tumor está principalmente asociado al alto consumo de tabaco y alcohol. Pero, dado que esas zonas geográficas corresponden a zonas con un alto consumo de mate, se gestó hace muchos años la hipótesis de que el elevado consumo de mate podría ser también una causa de esa alta incidencia del cáncer de esófago en estas poblaciones.

En consecuencia, se realizaron numerosos estudios epidemiológicos de tipo casos y controles en países de América del sur para verificar esta hipótesis. Un metaanálisis reciente[4] resume los resultados de esos estudios, incluyendo 4 realizados en Uruguay, 3 en Brasil, 2 en Argentina y 1 en Paraguay y Cuba, con 1.565 casos de cáncer escamoso de esófago en total. Cuando se comparó el número de personas que consumían mate con los que no lo consumían, se observó un aumento significativo del riesgo de cáncer (*odds ratio* [OR] 2,57; intervalo de confianza [IC] del 95 % 1,66-3,98). El riesgo fue algo más elevado cuando se compararon los participantes que realizaban un consumo alto respecto a los que refería un bajo consumo (OR 2,76); sin embargo, no hay datos suficientes sobre la existencia de una respuesta a la dosis (nivel de riesgo respecto a distintas cantidades de consumo).

El mecanismo por el cual el consumo de mate podría aumentar el riesgo de cáncer escamoso de esófago no es suficientemente conocido. Un posible mecanismo es la irritación crónica, y el consiguiente daño sobre la mucosa del esófago, que ocasiona el agua caliente del mate. Es decir, no sería el mate en sí, sino el agua caliente. Otra hipótesis se inclina por afirmar que el causante sería el contenido de benzopireno que se origina en el proceso de secado de las hojas, que es un compuesto con efectos carcinógenos reconocidos.

El consumo de mate podría aumentar el riesgo de cáncer escamoso de esófago por el efecto de la irritación crónica del agua caliente sobre la mucosa esofágica.

La hipótesis de la importancia de la temperatura del agua se sustenta en la evidencia proporcionada por un estudio de casos y controles realizado en Paraguay[5], donde es común el consumo de mate con agua fría (tereré). En este estudio, después de ajustar por el consumo de tabaco y alcohol, se encontró que la cantidad o duración del consumo de mate no estaba asociado al riesgo de cáncer escamoso de esófago. Se observó, sin embargo, un aumento del riesgo sólo cuando se comparaba los que consumían el mate o el mate cocido con agua muy caliente, respecto a los que lo consumían a menor temperatura. Hay que tener en cuenta, finalmente, que no hay estudios de cohorte prospectivos y por ello no se puede extraer una conclusión definitiva sobre esta asociación.

CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER

El café. Propiedades

El café es una de las bebidas más consumidas en el mundo. Contiene una gran variedad de compuestos fitoquímicos, como cafeína, diterpenos, ácido fenólico, y algunos compuestos fenólicos como los ácidos quínico, cafeico, ferúlico y cumárico[6]. Una de las propiedades más importantes de estos compuestos es la actividad antioxidante. Así, en países con un alto consumo de café, se ha estimado que más del 60 % de la actividad antioxidante de la dieta se debe al café. La actividad antioxidante contribuye a la reducción

del estrés y del daño oxidativo del ADN, que es un mecanismo importante de carcinogénesis. Aunque hay que tener en cuenta que la evidencia experimental sobre un efecto directo antioxidante del café en la prevención del cáncer es aún débil[6]. Por otro lado, los compuestos presentes en el café podrían tener un efecto beneficioso frente al cáncer mediante la inhibición de procesos inflamatorios, la estimulación de la apoptosis o la regulación de la reparación del ADN. No está del todo claro en qué medida el potencial efecto beneficioso se debe a la cafeína en sí o a los otros componentes del café. Esto es importante cuando se compara el efecto del consumo de café descafeinado (en el que se ha reducido considerablemente el nivel de cafeína). Finalmente, hay que recordar que durante el proceso de tostado del grano se puede formar acrilamida, un compuesto que podría, paradójicamente, aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer.

Evidencias epidemiológicas sobre el consumo de café y el riesgo de cáncer

Se han realizado numerosos estudios epidemiológicos para evaluar el potencial efecto de quimioprevención del consumo de café en relación con diferentes localizaciones tumorales.

Un reciente metaanálisis[7] evaluó el efecto del consumo de café sobre el *cáncer de hígado* (carcinoma hepatocelular). Incluyó 16 estudios (8 de tipo casos y controles y 8 de tipo cohorte) realizados en Europa y Asia, con un total de 3.153 casos de cáncer. Comparando el consumo habitual frente al no consumo de café, se encontró una reducción del riesgo del 44 % en los estudios de casos y controles (OR 0,56; IC 95 % 0,42-0,75) y del 36 % en los estudios de cohorte (OR 0,64; IC 95 % 0,52-0,78). La reducción del riesgo fue mayor para los que referían un alto consumo de café. No hay datos que comparen el café normal con el descafeinado, pero estos estudios muestran que el café reduce probablemente el riesgo de cáncer de hígado.

La asociación del consumo de café con el *cáncer de mama* se ha investigado mediante estudios epidemiológicos realizados durante los últimos 40 años. Recientemente se han publicado dos metaanálisis que resumen los resultados obtenidos hasta la fecha. Uno de ellos[8] incluyó 26 estudios (16 estudios de cohorte y 10 estudios de casos y controles) con un total de 49.497 casos de cáncer. Globalmente, los resultados indican que el consumo de café no está significativamente asociado con una reducción del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, cuando se analizó el riesgo según los marcadores hormonales, se observó una reducción del 19 % para las mujeres con marcadores de estrógeno negativos. Se constató, asimismo, una ligera reducción no significativa del riesgo para mujeres posmenopáusicas. El otro metaanálisis[9] incluyó más estudios (20 de casos y controles y 17 de cohorte) y más casos de cáncer de mama (59.018) y globalmente tampoco objetivó asociación ni con el café normal ni con el descafeinado. Constató también una ligera y significativa reducción del riesgo del 6 % en mujeres posmenopáusicas, pero no en relación con los receptores hormonales.

Existen también numerosos estudios que han evaluado la asociación del cáncer de *endometrio* con el consumo de café. En un metaanálisis[10] de 16 estudios (10 de tipo casos y controles y 6 de cohorte), con un total de 6.628 casos de cáncer, realizados en países de Asia, Europa y América del norte, se presentaron los resultados que mostraban su efecto protector. Comparando las categorías de más alto frente a más bajo consumo de café, se observó una reducción del riesgo del 31 % (OR 0,69; IC 95 % 0,55-0,87) en los estudios de casos y controles y del 30 % (RR 0,70; IC 95 % 0,61-0,80) en los estudios de cohorte. La asociación fue más fuerte en los estudios en Japón que en los estudios realizados en Europa y, dado que en Japón el consumo de cafeína no está muy correlacionado con el consumo de café, este hecho abonaría la hipótesis de que el efecto del consumo de café no se debe tanto a la cafeína como al resto de sus componentes. Un nuevo y más reciente metaanálisis[11] ha constatado, asimismo, una asociación negativa y significativa, pero el efecto es más débil, con una reducción del riesgo de sólo el 5 % por cada tasa adicional de aumento del consumo.

Una revisión sistemática muy amplia de nueve estudios de tipo casos y controles sobre los tumores de cavidad oral, faringe y laringe[12], con un *pooled* análisis, ha mostrado una reducción significativa del 4 % del riesgo por un incremento del consumo de una taza al día (con una reducción del riesgo del 39 % al comparar grandes consumidores de café frente a no bebedores), para los tumores de cavidad oral y faringe, pero no para los tumores de laringe. No hay, sin embargo, suficientes estudios de cohorte como para confirmar los hallazgos de los estudios de casos y controles.

Desde la publicación hace decenas de años de un estudio de casos y controles en Estados Unidos que afirmó que el consumo de café aumentaba el riesgo de *cáncer de páncreas,* se han realizado y publicado numerosos estudios para evaluar esta asociación. Un amplio metaanálisis[13] que incluyó 37 estudios de casos y controles y 17 estudios de cohorte, con 10.594 casos de cáncer, resume los resultados. Ajustando por el consumo de tabaco, que es un factor reconocido de cáncer de páncreas, se concluye que el consumo de café, incluso en altas dosis, no está asociado al cáncer de páncreas.

Otro tumor que podría estar asociado negativamente con el consumo de café es el *cáncer de colon y recto*, sobre el cual se han realizado también numerosos estudios. Un metaanálisis[14] resume los resultados de 25 estudios de casos y controles y 16 estudios de cohorte, con 25.965 casos de cáncer. De acuerdo con este estudio, se ha observado una reducción significativa del 15 % del riesgo en los estudios de casos y controles, que fue más marcada en el cáncer de colon que en el de recto. Sin embargo, de acuerdo con los estudios de cohorte, no hay una asociación entre el consumo de café y el cáncer de colon y recto. Igualmente, otro metaanálisis[15] resume el efecto del consumo de café sobre el cáncer de *próstata* sobre la base de 8 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohorte. Los estudios de casos y controles muestran un aumento del riesgo de cáncer de próstata asociado al consumo de café. Sin embargo, los estudios de cohorte no demuestran ninguna asociación. Dado que los estudios de cohorte proporcionan un nivel de evidencia más alto que los estudios de casos y controles, es posible concluir que probablemente el consumo de café no está asociado al cáncer de *colon y recto* ni al cáncer de *próstata.*

CONSUMO DE TÉ Y RIESGO DE CÁNCER

El té. Propiedades

El té es una infusión de las hojas y brotes de la planta del té (*Camellia sinensis*) originaria de Asia, y es una de las bebidas más consumidas en todo el mundo; tiene interés como potencial quimioprotector por su alto contenido en polifenoles (especialmente flavonoles y flavanoles) y lignanos, aparte de su contenido en cafeína. Hay diferentes tipos de té, que, aunque se derivan de la misma planta, dependen del proceso para el secado y preparación y difieren en apariencia, sabor y también en composición química. Los más comunes son el té verde, que tiene las hojas más frescas (se consume preferentemente en China); el té negro, que es la forma más común, pues representaría casi un 80 % del consumo total de té, que tiene un secado con aire caliente más prolongado, y el *oolong* (llamado también té azul), que es una variedad intermedia entre los dos anteriores. El té verde contiene altas concentraciones de catequinas, especialmente de un polifenol denominado epigalocatequina-3-gallate (EGCG). El té negro, por el contrario, tiene altas concentraciones de teoflavinas. El té verde podría tener mayor efecto beneficioso para el cáncer y la salud en general que el té negro.

El té tiene cafeína y un alto contenido en polifenoles y lignanos que podrían ejercer una acción quimiopreventiva, por su efecto antioxidante y antiinflamatorio, así como por la estimulación de la apoptosis, la inhibición de la proliferación celular o la inhibición de la angiogénesis.

El té verde tiene un alto contenido de catequinas, mientras que el té negro tiene mayor concentración de teoflavinas.

Numerosos estudios experimentales en líneas celulares y en animales[16] han mostrado que los extractos del té y los polifenoles del té (especialmente el epigalocatequina-3-gallate) tienen capacidad para inhibir la tumorogénesis en distintos tipos de especies animales y para diversos tipos de tumores (como los de piel, pulmón, esófago, estómago, colon, páncreas, próstata y glándula mamaria, entre otros). Podría actuar mediante la estimulación de la apoptosis, la supresión de la proliferación celular o la inhibición de la angiogénesis, sin olvidar las propiedades antioxidantes de la cafeína y los polifenoles.

También se han realizado algunos estudios de intervención en seres humanos[17] que han mostrado un efecto beneficioso frente al cáncer. Por ejemplo, se ha observado que la suplementación con té verde disminuyó la progresión de tumores intraepiteliales de próstata o redujo la recurrencia de adenomas de colon y recto con respecto a un placebo.

Numerosos estudios de experimentación en animales muestran que los extractos de té o de los polifenoles que contienen tienen capacidad para inhibir la carcinogénesis. Algunos estudios de intervención en humanos han mostrado un potencial efecto beneficioso del té en relación con el cáncer.

Evidencias epidemiológicas del efecto del té sobre el riesgo de cáncer

Se han realizado numerosos estudios sobre los tumores más importantes.

Así, para el *cáncer de mama,* un metaanálisis de estudios realizados en China (6 estudios de cohorte y 33 estudios de casos y controles)[17] encontró una reducción significativa del riesgo del 31 % para los estudios de tipo casos y controles, pero una reducción no significativa del 11 % para los estudios de cohorte. Otro metaanálisis de 8 estudios de casos y controles y 7 estudios de cohorte realizados en países de Europa y en Estados Unidos[18] sobre el consumo de té negro en esas poblaciones no constató ninguna asociación.

Sobre el *cáncer gástrico,* un metaanálisis de 6 estudios de cohorte realizados en Japón[19] constató una reducción significativa del riesgo del 21 % en mujeres, pero no en varones, y para los tumores localizados en la porción distal (cuerpo del estómago). Otro metaanálisis[20] sobre todos los estudios realizados en cualquier país del mundo (que incluyó 11 estudios de casos y controles y 7 estudios de cohorte) observó una reducción significativa del riesgo del 26 % en los estudios de casos y controles, pero no en los estudios de cohorte. Aunque se encontró una reducción más marcada del riesgo cuando se comparaba el consumo de más frente a menos de cinco tazas al día.

En relación con la asociación entre el consumo de té y el *cáncer de esófago,* un metaanálisis[21] ha demostrado también un efecto de una reducción significativa del riesgo del 30 % sobre 14 estudios de tipo casos y controles, especialmente los realizados en China (donde hay un mayor consumo de té verde), pero, sin embargo, no hubo una reducción del riesgo para 2 estudios de cohorte ni para el consumo de té negro.

Un metaanálisis de 13 estudios de cohorte[22] realizados en Europa y Estados Unidos, y en los cuales no se disponía de la información sobre el tipo de té, no constató ninguna asociación entre el consumo de té y el riesgo de *cáncer de colon.* Finalmente, un metaanálisis ha analizado la asociación del consumo de té con el riesgo de *cáncer de vejiga*[23] sobre la base de 13 estudios de tipo casos y controles y 4 estudios de cohorte. Globalmente, no ha observado una asociación, pero sí ha confirmado un efecto de una reducción significativa del riesgo del 19 % para el consumo de té verde, aunque ésa se basa sólo en 2 estudios de casos y controles y 2 estudios de cohorte.

CONSUMO DE BEBIDAS AZUCARADAS Y RIESGO DE CÁNCER

Propiedades

Las bebidas azucaradas y carbonatadas tienen también un elevadísimo consumo a nivel mundial. Contienen glucosa, fructosa y sacarosa, y, excepto las que están azucaradas con edulcorantes artificiales de pocas calorías, aportan una gran cantidad de calorías y son por ello uno de los más importantes factores de riesgo de obesidad. El dióxido de carbono de las bebidas gaseosas podría tener algún efecto sobre la fisiología del tracto gastrointestinal por la presión del gas, pero ello depende de la dosis de consumo. Un exceso de consumo de azúcar favorece la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus de tipo 2.

Evidencia epidemiológica del efecto de las bebidas azucaradas sobre el cáncer

El exceso de consumo de bebidas azucaradas, al ser un factor de riesgo de obesidad y de diabetes de tipo 2, puede aumentar indirectamente el riesgo de los tumores que están asociados a la obesidad y a la diabetes. Sin embargo, hay relativamente pocos estudios sobre el efecto directo del consumo de este tipo de bebidas y el riesgo de cáncer, y la diferenciación sobre el tipo de bebida (azucarada o *light*) no se ha analizado en profundidad. Se requieren más y mejores evidencias para arribar a una conclusión.

El *cáncer de colon* es un candidato porque está asociado tanto con la obesidad como con la diabetes de tipo 2. Sin embargo, un metaanálisis de 13 estudios de cohorte[22] no encontró una asociación con el consumo de bebidas gaseosas, aunque la definición de esta variable (consumo de bebidas azucaradas) difería en los distintos estudios.

Otro tumor asociado a la obesidad y a la diabetes que ha sido estudiado es el *cáncer de páncreas*. La evidencia sobre el efecto del consumo de bebidas gaseosas es inconsistente; así, algunos estudios de cohorte y de casos y controles han encontrado una asociación positiva, pero otros no la han demostrado. El único metaanálisis publicado[23] observó un aumento del riesgo del 21 % pero no significativo, al comparar el alto frente al bajo consumo.

En la **tabla 11-1** se muestra la asociación entre el cáncer y las bebidas no alcohólicas.

Tabla 11-1. Tumores asociados al consumo de bebidas no alcohólicas, según el grado de evidencia

Bebidas	Alta probabilidad de asociación	Posiblemente asociado	Probablemente no asociado
Mate		Aumento del riesgo de cáncer escamoso de esófago	
Café	Disminución del riesgo de cáncer de higado y cáncer de endometrio	Disminución del riesgo de cáncer de mama en posmenopáusicas y de cáncer de cavidad oral y faringe	Cáncer de páncreas, cáncer de colon y recto y cáncer de próstata
Té		Disminución del riesgo de cáncer de mama en China Disminución del riesgo de cáncer gástrico en Japón y cáncer de esófago en China Disminución del riesgo de cáncer de vejiga (té verde)	Cáncer de colon

RESUMEN

- El consumo de mate podría aumentar el riesgo de cáncer escamoso de esófago por el efecto de la irritación crónica del agua caliente sobre la mucosa esofágica. La ausencia de estudios de cohorte impide llegar a una conclusión definitiva sobre esta asociación.
- El café contiene cafeína y compuestos fenólicos con potencial capacidad antioxidante y que podrían además inhibir procesos inflamatorios, promover la apoptosis o regular la reparación del ADN y ser por ello protectores frente al cáncer.
- La evidencia epidemiológica muestra que el consumo de café probablemente podría disminuir el riesgo de cáncer de hígado y de endometrio. Posiblemente podría además reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y con receptores hormonales negativos, así como el cáncer de cavidad oral y faringe.
- No existe probablemente asociación entre el consumo de café y el cáncer de páncreas, próstata o de colon y recto.
- No hay suficientes datos sobre un efecto diferencial del café normal y del café descafeinado.
- El té contiene cafeína y un alto contenido en polifenoles y lignanos que podrían reducir el riesgo de cáncer. Numerosos estudios en especies animales muestran que extractos de té o sus polifenoles pueden inhibir la tumorogénesis para distintos tipos de tumores.
- Las evidencias epidemiológicas sobre el consumo de té y el riesgo de cáncer no son concluyentes. Hay estudios de tipo casos y controles que han encontrado una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama, esófago y estómago, pero en general los estudios de cohorte no constatan esa asociación.
- Posiblemente podría hablarse de una reducción del riesgo del cáncer de esófago asociado al consumo de té verde, pero no hay una evidencia concluyente sobre el consumo de té y el riesgo de cáncer.
- Las bebidas azucaradas y carbonatadas (bebidas gaseosas) aportan muchas calorías y, por ello, son responsables de un aumento de peso; además, el exceso de azúcar favorece la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus de tipo 2.
- Indirectamente, el elevado consumo de bebidas gaseosas podría aumentar el riesgo de cáncer debido a que favorece la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2.
- Se han realizado pocos estudios epidemiológicos sobre el efecto directo del consumo de bebidas gaseosas y el riesgo de cáncer. El efecto en la diferencia del tipo de bebida (azucarada o *light*) no se ha estudiado en profundidad. Los resultados sobre el cáncer de colon y el cáncer de páncreas son inconsistentes, de modo que no es posible extraer conclusiones definitivas sobre sus efectos directos frente al cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bracesco N, Sánchez AG, Contreras V, Menini T, Gugliucci A. Recent advances on Ilex paraguariensis research: minireview. J Ethnopharmacol. 2011; 136: 378-84.
2. Golozar A, Fagundes RB, Etemadi A, Schantz MM, Kamangar F, Abnet CC, et al. Significant variation in the concentration of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in yerba maté samples by brand, batch, and processing method. Environ Sci Technol. 2012; 46: 13488-93.
3. Parkin DM. Cancer in developing countries. Cancer Surv. 1994; 19-20: 519-61.
4. Andrici J, Eslick GD. Mate consumption and the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. Dis Esophagus. 2013; 26: 807-16.

5. Rolón PA, Castellsagué X, Benz M, Muñoz N. Hot and cold mate drinking and esophageal cancer in Paraguay. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995; 4: 595-605.
6. Bøhn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. Mol Nutr Food Res. 2014; 58: 915-30.
7. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11: 1413-21.e1.
8. Li XJ, Ren ZJ, Qin JW, Zhao JH, Tang JH, Ji MH, et al. Coffee consumption and risk of breast cancer: an up-to-date meta-analysis. PLoS One. 2013; 8: e52681.
9. Jiang W, Wu Y, Jiang X. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: an updated dose-response meta-analysis of 37 published studies. Gynecol Oncol. 2013; 129: 620-9.10.
10. Je Y, Giovannucci E. Coffee consumption and risk of endometrial cancer: findings from a large up-to-date meta-analysis. Int J Cancer. 2012; 131: 1700-10.
11. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ, Reeves GK, Beral V. Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2015; 101: 570-8.
12. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, Turati F, Winn DM, Levi F, et al. Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010; 19: 1723-36.
13. Turati F, Galeone C, Edefonti V, Ferraroni M, Lagiou P, La Vecchia C, et al. A meta-analysis of coffee consumption and pancreatic cancer. Ann Oncol. 2012; 23: 311-8.
14. Li G, Ma D, Zhang Y, Zheng W, Wang P. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. Public Health Nutr. 2013; 16: 346-57.
15. Park CH, Myung SK, Kim TY, Seo HG, Jeon YJ, Kim Y; Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Coffee consumption and risk of prostate cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. BJU Int. 2010; 106: 762-9.
16. Yang CS, Wang H, Li GX, Yang Z, Guan F, Jin H. Cancer prevention by tea: Evidence from laboratory studies. Pharmacol Res. 2011; 64: 113-22.
17. Gao Y, Huang YB, Liu XO, Chen C, Dai HJ, Song FJ, et al. Tea consumption, alcohol drinking and physical activity associations with breast cancer risk among Chinese females: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2013; 14: 7543-50.
18. Nie XC, Dong DS, Bai Y, Xia P. Meta-analysis of black tea consumption and breast cancer risk: update 2013. Nutr Cancer. 2014; 66: 1009-14.
19. Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, Suzuki T, Matsuo K, Shimazu T, et al; Research Group for the Development and Evaluation of Cancer Prevention Strategies in Japan. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. Gut. 2009; 58: 1323-32.
20. Kang H, Rha SY, Oh KW, Nam CM. Green tea consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. Epidemiol Health. 2010; 32: e2010001.
21. Zheng JS, Yang J, Fu YQ, Huang T, Huang YJ, Li D. Effects of green tea, black tea, and coffee consumption on the risk of esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Nutr Cancer. 2013; 65: 1-16.
22. Zhang X, Albanes D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Flood A, et al. Risk of colon cancer and coffee, tea, and sugar-sweetened soft drink intake: pooled analysis of prospective cohort studies. J Natl Cancer Inst. 2010; 102: 771-83.
23. Gallus S, Turati F, Tavani A, Polesel J, Talamini R, Franceschi S, et al. Soft drinks, sweetened beverages and risk of pancreatic cancer. Cancer Causes Control. 2011; 22: 33-9.

12

El patrón de la dieta mediterránea en la prevención del cáncer

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Cuáles son los posibles mecanismos de protección frente al cáncer de la dieta mediterránea?**
- **¿Qué tipo de evidencias epidemiológicas existen?**
- **¿Cuáles son los tumores para los cuales hay evidencias de que el estricto seguimiento de la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de cáncer?**

LA DIETA MEDITERRÁNEA Y LOS POSIBLES MECANISMOS BIOLÓGICOS EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER

Ansel Key, un cardiólogo de Estados Unidos, fue uno de los primeros investigadores interesados en los posibles efectos beneficiosos de la alimentación en los países mediterráneos del sur de Europa, al constatar la muy baja incidencia de enfermedades coronarias en Creta (Grecia). Como consecuencia de ello, promovió el denominado estudio en siete países (*Seven Countries Study*)[1] en la década de 1960, que fue la primera investigación que resaltó los efectos saludables de la dieta mediterránea sobre las enfermedades coronarias.

Desde esa época, una creciente y acumulada evidencia ha mostrado que un seguimiento estricto del patrón tradicional de dieta mediterránea está asociado a una más baja incidencia de enfermedades crónicas como la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus de tipo 2, el síndrome metabólico, la obesidad y ciertos tipos de cáncer, así como a una más alta supervivencia y longevidad. Numerosos estudios de intervención y observacionales han aportado una sólida evidencia sobre estos efectos saludables de la dieta mediterránea, especialmente en relación con la enfermedad coronaria[2]. La evidencia de los efectos beneficiosos sobre el cáncer, como más adelante se apunta, es, sin embargo, más escasa y se requieren más y nuevos estudios.

Como ya se comentó en el capítulo 6, hay variaciones en ciertos componentes en la dieta mediterránea según los distintos países del sur de Europa, aunque los aspectos comunes en general son: abundante consumo de alimentos de origen vegetal (frutas, hortalizas, pan y otros cereales, legumbres, frutos secos), aceite de oliva como la principal fuente de lípidos, moderado consumo de vino, productos lácteos (queso y yogur), pescado (en algunos países como España es alto), pollo y huevos, así como bajo consumo de carnes rojas y procesadas.

Los alimentos de origen vegetal, como se estudió en el capítulo 3, son la base de la alimentación diaria (la base de la pirámide de la dieta mediterránea) y aportan numerosas vitaminas

y compuestos químicos que pueden tener algún efecto en la reducción de la incidencia de cáncer, especialmente por su potencial efecto de neutralización de compuestos químicos carcinógenos a los que el hombre está expuesto en su vida cotidiana (como, por ejemplo, los contenidos en el humo del tabaco).

Entre los compuestos aportados por los alimentos de origen vegetal (**Tabla 12-1**) cabe mencionar[3,4] aquéllos que tienen actividad antioxidante (como las vitaminas C y E, los carotenoides y polifenoles), aquéllos que actúan en la regulación de los procesos de diferenciación y proliferación celular (como las vitaminas A y E y los polifenoles), los que intervienen en la síntesis y reparación del ADN (como el ácido fólico), aquéllos que actúan en la reducción de la formación de aductos en el ADN y en la inhibición de la formación endógena de compuestos químicos carcinógenos (como las vitaminas C y E y los polifenoles), los que intervienen en la respuesta inflamatoria a infecciones o procesos inflamatorios crónicos y en la respuesta inmunológica (como la vitamina C y el resveratrol), aquéllos que intervienen en la inducción y activación de enzimas metabólicas (como CYP, GST, NAT, COX) implicadas en el metabolismo y excreción de compuestos químicos carcinógenos (como los glucosinolatos), los compuestos con actividad hormonal como los fitoestrógenos (estrógenos de origen vegetal), que podrían tener importancia en tumores hormonodependientes como el cáncer de mama y el cáncer de próstata, así como el aporte de fibras alimentarias solubles (principalmente frutas y verduras) e insolubles (fundamentalmente cereales), que tienen múltiples efectos biológicos, como reducir la proliferación celular, inducir la apoptosis (muerte celular programada) o reducir la hiperinsulinemia.

Hay abundantes evidencias del efecto de estos compuestos en la modificación del riesgo de cáncer, especialmente en estudios de laboratorio[5] (líneas celulares, estudios en animales), que han mostrado un efecto de quimioprevención, entre otros, del licopeno, un carotenoide presente en el tomate; del resveratrol, un polifenol que se encuentra en las uvas; del dialil disulfuro, un compuesto sulfurado del ajo; o de compuestos químicos como el indol 3-carbinol del repollo; o del sulforafano del brócoli. Hay, además, evidencia de que algunos de estos compuestos pueden influir sobre el epigenoma (alteraciones en la metilación que, sin modificar la estructura o secuencia ge-

Tabla 12-1. Posibles mecanismos de acción en la reducción del riesgo de cáncer de vitaminas y compuestos químicos en alimentos de origen vegetal, base de la dieta mediterránea

Vitaminas y compuestos	Mecanismos de acción
Vitamina C, vitamina E, carotenoides, flavonoides, resveratrol	Antioxidantes
Vitamina A, vitamina E, polifenoles	Diferenciación y proliferación celular
Ácido fólico	Inducción, síntesis y reparación del ADN
Vitamina C, vitamina E, compuestos sulfurosos, polifenoles	Reducción de aductos en el ADN, inhibición de compuestos químicos
Vitamina C, resveratrol	Respuesta inflamatoria-inmunológica
Glucosinolatos (isotiocianatos, indoles)	Inducción-inhibición enzimática (CYP-GST-COX)
Fitoestrógenos (lignanos, isoflavonas)	Efectos hormonales
Fibras solubles e insolubles, resveratrol	Reducen la proliferación celular, inducen la apoptosis, reducen la hiperglucemia

nética, pueden variar su expresión y funcionalidad)[6]. El sulforafano del brócoli, el dialil disulfuro del ajo o el resveratrol de las uvas son inhibidores naturales de la metilación; sin embargo, el ácido fólico o la genisteína (de la soja o legumbres) son donantes naturales de la metilación.

Pero la evidencia es más débil sobre el efecto de estos compuestos en estudios epidemiológicos en seres humanos. Se han realizado, no obstante, estudios de intervención en mujeres posmenopáusicas[7] que han mostrado que una alimentación de tipo mediterráneo (con bajo consumo de alimentos de origen animal, alto consumo de cereales refinados, bajo índice glucémico y alto consumo de aceite de oliva) produce una disminución de la testosterona y estradiol en sangre (hormonas que se asocian positivamente con el cáncer de mama), un aumento de las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (cuando aumenta el nivel libre de estas hormonas en sangre, por reducción de las globulinas transportadoras, se incrementa el riesgo de cáncer) y, asimismo, una disminución de la glucosa, el colesterol y el peso corporal. Hay evidencias que muestran también que en el ser humano una dieta de tipo mediterráneo tiene influencia en los niveles plasmáticos de vitaminas y en la modificación del efecto del polimorfismo genético de genes metabólicos y de genes que intervienen en la reparación del ADN.

Por otro lado, el patrón de dieta mediterránea se caracteriza por un bajo consumo de carnes rojas (vacuno y cerdo) y procesadas. Estudios experimentales en humanos[8] han mostrado que las carnes rojas son la principal fuente de formación endógena de nitrosaminas (como ya se apuntó en el capítulo 7) a través del hierro hemínico, que actúa en la formación de nitroso-hemoglobina y nitroso-mioglobina. Las nitrosaminas son compuestos carcinógenos con efectos demostrados para más de 30 especies animales[4], y estos estudios han mostrado que la formación endógena es 38 veces más importante que la exposición exógena de nitrosaminas ya preformadas, que se ingieren con los alimentos. En las carnes, por otro lado, cuando se cocinan a altas temperaturas o en contacto con las llamas, se forman compuestos químicos[4] como los hidrocarburos policíclicos aromáticos (como el benzopireno) o aminas heterocíclicas, que son carcinógenas para animales en la investigación experimental y por ello potencialmente carcinógenas para el hombre. Estos mecanismos biológicos confieren una clara plausibilidad biológica para sustentar la hipótesis de que el estricto seguimiento de la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de cáncer.

Los mecanismos por los cuales la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de cáncer se relacionan con el alto consumo de alimentos de origen vegetal (que aportan fibras, antioxidantes, compuestos que actúan en la diferenciación y proliferación celular, inhibición de compuestos cancerígenos, en la respuesta inflamatoria, activación de enzimas, reparación del ADN, etc.) y un bajo consumo de carnes rojas, que representa una menor exposición a compuestos químicos potencialmente cancerígenos como las nitrosaminas, los hidrocarburos policíclicos aromáticos o las aminas heterocíclicas.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA SOBRE LA RELACIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL CÁNCER

Existen diversos tipos de estudios epidemiológicos para evaluar la relación causal entre la dieta mediterránea y el riesgo de cáncer, y cada uno de ellos tiene su alcance y sus limitaciones. Entre ellos cabe señalar los estudios observacionales de tipo transversal, los estudios observacionales denominados analíticos o etiológicos (de tipo casos y controles o de tipo prospectivo o cohorte) y los estudios de intervención (de ensayos comunitarios o ensayos clínicos aleatorizados). Dentro de los estudios etiológicos, en la evaluación del efecto de la dieta, la evidencia más importante es la que aportan los estudios

de cohorte prospectivos, porque evalúan la dieta antes de la aparición de la enfermedad, y están menos afectados por sesgos de selección e información que pueden distorsionar los resultados de los estudios de casos y controles. Hasta el momento no se han publicado los resultados sobre estudios de intervención que hayan evaluado la dieta mediterránea y el riesgo de cáncer. A continuación se describen los resultados de estudios transversales y analíticos.

EVIDENCIA SOBRE LA RELACIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL CÁNCER PROVENIENTE DE LOS ESTUDIOS TRANSVERSALES

Los estudios observacionales transversales miden y comparan el riesgo (habitualmente la tasa de incidencia estandarizada por la población europea o mundial) de determinadas localizaciones de cáncer entre países europeos mediterráneos y no mediterráneos. La hipótesis es que en los países mediterráneos, donde se supone que predomina la dieta mediterránea, el riesgo de cáncer es más bajo. Normalmente se presentan los resultados para las distintas localizaciones tumorales más comunes y para las cuales la dieta podría tener una mayor importancia relativa.

En la **tabla 12-2** se muestra la comparación de las tasas estimadas de incidencia ajustadas por edad, para algunas localizaciones tumorales seleccionadas, para tres países mediterráneos (Grecia, Italia y España) comparadas con tres países del centro y norte de Europa (Suecia, Reino Unido y Alemania)[9]. Se puede comprobar que para el cáncer gástrico, la incidencia es relativamente similar, aunque es más baja en Suecia, seguida de Grecia. Para los tumores de colon y recto, tanto en varones como en mujeres, la incidencia más alta se encuentra en Italia y España y la más baja en Grecia. Para el cáncer de páncreas, la incidencia es relativamente similar entre todos los países analizados, mientras que para el cáncer de mama, la incidencia es más baja en Grecia y en España y la más alta se observa en el Reino Unido y Alemania. Se podría concluir que estos datos muestran que la incidencia de estos tumores es, en general, más baja en Grecia, pero no en otros países mediterráneos como Italia o España.

Hay que tener en cuenta que estos datos, de un estudio transversal, no pueden considerarse evidencias de causalidad del efecto de la dieta mediterránea sobre el cáncer, porque no se ha

Tabla 12-2. Incidencia estimada de cáncer, ajustada por edad, según sexo, para algunas localizaciones tumorales en países seleccionados europeos del sur mediterráneo y del norte de Europa, 2012

	Estómago		Colon y recto		Páncreas		Mama
	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Varones	Mujeres	Mujeres
Sur de Europa							
Grecia	11,1	5,4	24,9	17,2	10,6	6,9	58,6
Italia	16,5	8,8	61,2	39,9	11,2	9,1	118
España	16,4	7,5	65,6	35,3	11,5	7,6	84,9
Centro y norte de Europa							
Suecia	7,4	4,1	48,9	39,4	7,4	6,5	98,4
Reino Unido	10	4,8	55,6	36,7	10,4	8,8	129,2
Alemania	16,2	8	59,7	34,8	13,2	10,5	122

Tomado de Ferlay[9].

tenido en cuenta la medición individual del patrón de dieta, ni de otros factores en esas poblaciones. El nivel de riesgo de cáncer en un país puede estar determinado por un conjunto amplio de factores (la dieta, el alcohol, el tabaco, la obesidad, etc.), que no se miden ni se controlan en la elaboración de datos de este tipo de estudios. Sirven simplemente para proporcionar indicios y generar hipótesis, que deben ser investigadas en estudios analíticos o de intervención.

EVIDENCIA SOBRE LA RELACIÓN DE LA DIETA MEDITERRÁNEA Y EL CÁNCER PROVENIENTE DE LOS ESTUDIOS ETIOLÓGICOS

Por lo general, los estudios etiológicos a través de estudios epidemiológicos de tipo casos y controles o de estudios de cohorte, evalúan el efecto individual de alimentos, grupos de alimentos y nutrientes en relación con un tipo específico de cáncer y permiten controlar simultáneamente el efecto de otros factores. Pero en la evaluación de la adherencia a la dieta mediterránea, esto plantea un desafío especial porque lo que interesa es la evaluación del patrón, es decir, el consumo simultáneo de los alimentos, que son típicos componentes de la dieta mediterránea, y no los efectos particulares de cada uno de sus componentes.

Para evaluar el efecto simultáneo del patrón de dieta mediterránea, como se describió en el capítulo 6, se utiliza un *índice de adherencia* a la dieta mediterránea, que incluye los diversos componentes. Se otorga una puntuación a cada componente y se suma el índice final de adherencia de cada individuo. Existen diversas modalidades de índice, que presentan algunas variaciones en algunos componentes desarrollados por diversos autores[10].

Usar un índice tiene ventajas, pero también algunas limitaciones. Entre las ventajas hay que recordar que permite analizar el efecto simultáneo del consumo de sus nueve componentes, en lugar del efecto aislado individual de cada uno, y combinar el efecto de componentes alimentarios cuyo débil efecto sobre la salud puede pasar desapercibido individualmente, pero que adquieren importancia en presencia de interacción con otros alimentos del patrón. Entre las principales limitaciones hay que tener en cuenta que incluye componentes típicos de la dieta mediterránea, pero que pueden tener un efecto biológico muy distinto frente al cáncer, y a los que sin embargo otorgamos la misma puntuación en el índice; por otro lado, incluye el consumo moderado de alcohol, para el que no hay ninguna evidencia de que sea beneficioso para el cáncer. Pero de lo que se trata es de medir la adherencia al patrón de dieta mediterránea tradicional, tal como es y no en relación con una dieta ideal saludable basada en la evidencia científica, que podría ser incluso diferente para cada tumor. Finalmente, los resultados del índice aplicados en distintas poblaciones en diversos estudios no son completamente comparables, porque los terciles (o medias) que definen las puntuaciones que se otorgan son distintos en unas poblaciones que en otras. Un nivel de consumo de un tercil bajo en un país para un determinado componente podría corresponder a un tercil alto en otro país.

Para evaluar el efecto de la adherencia a la dieta mediterránea sobre el cáncer se usan datos de estudios transversales y de estudios etiológicos analíticos. Los estudios transversales no están basados en mediciones individuales de la dieta ni controlan el efecto de otros factores causales. Sirven para generar hipótesis, pero no para comprobarlas. Los estudios etiológicos analíticos miden la adherencia a un índice de dieta mediterránea y cómo ello modifica el riesgo de cáncer. Permiten analizar el efecto del consumo simultáneo de los componentes típicos de la dieta y capturar sus interacciones biológicas. Los resultados del índice, obtenidos a partir del nivel de consumo en una población, no son completamente comparables con los obtenidos en otras poblaciones.

Hecha esta breve introducción metodológica de cómo evaluar el efecto de la adherencia a la dieta mediterránea, se presentan a continuación los principales estudios publicados que han utilizado esta metodología, diferenciándolos según el tipo de cáncer (**Tabla 12-3**). Como se podrá comprobar, hay pocos estudios y todos son muy recientes. Cuando se publicó en el año 2007 el informe de la *World Cancer Research Fund/American Investigation of Cancer Research* (WCRF/AICR)[3] la evidencia era muy limitada y por ello el informe señalaba: «Actualmente, no se puede hacer un juicio firme sobre cualquier posible relación entre los patrones de dieta y el riesgo de cáncer». Sin embargo, como se verá a continuación, en los últimos 7-8 años se han publicado numerosos resultados de estudios de cohorte prospectivos que indican que un estricto seguimiento de la dieta mediterránea puede reducir el riesgo de varios tipos de cáncer.

La adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de enfermar o morir por cáncer

En el año 2008[2] se publicó el primer metaanálisis que sintetizaba el efecto de la adherencia a la dieta mediterránea sobre la salud. Estaba basado en 12 estudios etiológicos prospectivos, de los cuales 6 habían evaluado el efecto sobre la incidencia o mortalidad por cáncer. Encontró una reducción significativa del riesgo del 6% por cada 2 puntos de incremento en el índice de adherencia a la dieta mediterránea. Dentro de este metaanálisis, el estudio más amplio incluido fue un estudio de cohorte prospectivo realizado en Estados Unidos[11] de casi medio millón de individuos jubilados, que, tras comparar los que seguían más estrechamente la dieta mediterránea con los que tenían una adherencia más baja, constató que los primeros presentaban una reducción del riesgo de morir por cáncer del 12% en las mujeres y del 17% en los varones. Hay que tener en cuenta que la dieta mediterránea como tal no existe en la tradición y cultura alimentaria de países como Estados Unidos, que sigue una dieta predominantemente de tipo «occidental». Pero, lógicamente, en el mercado están disponibles los componentes de la dieta mediterránea, de forma que es posible seguir una dieta próxima a la dieta mediterránea tradicional.

Posteriormente se han publicado los resultados del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC)[12], que comprende asimismo una cohorte de medio millón de individuos de diez países de Europa; se observó que la alta frente a la baja adherencia a la dieta mediterránea reducía el riesgo de incidencia de cáncer en un 7%. Finalmente, en el último metaanálisis publicado recientemente[13], que incluye resultados de nueve estudios de cohorte sobre cáncer, se constató una reducción significativa del 10% del riesgo de morir o tener un cáncer, cuando se compara el mayor seguimiento de la dieta mediterránea con la adherencia más baja (**Tabla 12-3**). Hay que tener en cuenta que, cuando se analiza el efecto sobre la incidencia total de cáncer, se incluyen tumores que no están en absoluto relacionados con los patrones alimentarios, por lo que el efecto de diluye. Cuando se analiza el efecto sobre la mortalidad, se debe tener presente que ésta está influenciada por procesos relacionados con el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado, y por ello no es la mejor forma de evaluar la causalidad.

La adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de cáncer de mama

El cáncer de mama está relacionado principalmente con factores hormonales y reproductivos, pero hay evidencias de que la dieta podría también desempeñar un papel relevante (véase el capítulo 9). En el reciente metaanálisis[13] que hemos comentado, se encontró una reducción del 18% en el riesgo de cáncer de mama en cinco estudios de casos y controles que compararon la alta frente a la baja adherencia a la dieta mediterránea. En cambio, no se observó ningún efecto protector en el análisis de cinco estudios de cohorte prospectivos (**Tabla 12-3**), que, como ya se ha comentado, tienen mayor

Tabla 12-3. Resultados de un metaanálisis de estudios observacionales[20] sobre el seguimiento de la dieta mediterránea y el riesgo de algunos tipos de cáncer. Riesgo relativo e intervalos de confianza al 95 % por la comparación de alto frente a bajo seguimiento

Tumor	Estudios de casos y controles		Estudios de cohorte	
	Nº	Riesgo relativo (IC 95 %)	Nº	Riesgo relativo (IC 95 %)
Total incidencia o mortalidad	–		9	0,90 (0,86-0,95)
Colon y recto	2	0,85 (0,78-0,94)	5	0,86 (0,76-0,97)
Mama	5	0,82 (0,69-0,97)	5	1,01 (0,88-1,16)
Próstata	1	1,02 (0,81-1,31)	4	0,95 (0,92-0,99)

IC, intervalo de confianza.

valor como evidencia científica que los estudios de casos y controles.

Sin embargo, sí se ha observado un efecto protector en estudios prospectivos que han hecho un análisis separadamente en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas o que han tenido en cuenta el estatus respecto a los receptores hormonales. En el estudio de cohorte de enfermeras americanas de Estados Unidos[14], una cohorte de 70.000 personas y 3.580 casos incidentes de mama, el estrecho seguimiento de un patrón de dieta mediterránea estuvo asociado con una reducción del 21 % en el riesgo de cáncer de mama en mujeres con receptores de estrógeno negativos. En la cohorte EPIC de Grecia[15] (con 14.000 mujeres y 240 casos incidentes de cáncer de mama) se observó una reducción del 22 % en el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. En la cohorte EPIC de Europa, sobre más de 300.000 mujeres y más de 10.000 casos de cáncer de mama[16], comparando la alta frente a la baja adherencia a la dieta mediterránea se observó, asimismo, una reducción del riesgo de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas, que alcanzó hasta el 20 % para las mujeres posmenopáusicas que tenían receptores de estrógeno y progesterona negativos. En conjunto, estos resultados, y otros relacionados con otros factores asociados al cáncer de mama, indican la importancia de analizar separadamente los tumores en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas y de estratificar asimismo según receptores hormonales, dado que el efecto de factores alimentarios parece estar concentrado o ser más evidente en mujeres posmenopáusicas y con receptores negativos.

La adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de cáncer de colon y recto

Los factores alimentarios tienen un relevante papel en el desarrollo de los tumores de colon y recto (véase el capítulo 9), por lo que es de esperar un efecto de la dieta mediterránea. En el estudio prospectivo en Estados Unidos[17] sobre una cohorte de casi 500.000 personas (jubilados y retirados) comentado anteriormente, se analizó el efecto del seguimiento de la dieta mediterránea sobre el cáncer de colon y recto. Sobre más de 3.100 casos incidentes de cáncer de colon y recto, se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer del 25 % cuando se comparó el índice más alto de adherencia a la dieta mediterránea con el más bajo. Es interesante destacar que se obtuvieron resultados similares en relación con la adherencia a otros índices saludables, como el *Healthy Eating Index* (Índice de alimentación saludable), el *Alternate Healthy Index* (Índice saludable alternativo) y el *Recommended Food Score* (Índice de alimentos recomendados), lo que indica que el patrón de dieta mediterránea

muestra efectos similares a otros índices de dieta saludables que están basados en la evidencia científica y en recomendaciones de las sociedades de nutrición.

En el estudio prospectivo EPIC[18], en un análisis sobre más de 3.700 casos de cáncer de colon y recto, se observó una reducción significativa del riesgo del 12 % para los tumores del colon, que alcanzó el 17 % para los tumores localizados en el colon distal. El efecto protector para el cáncer de recto fue, sin embargo, menor. En un análisis restringido a la cohorte EPIC de Italia[19], se constató un efecto protector más marcado, con una reducción del riesgo de casi el 50 %, pero hay que tener en cuenta que el estudio estuvo basado sólo en 435 casos.

En el reciente metaanálisis[13] comentado anteriormente, en un análisis basado en cinco estudios de cohorte prospectivos, que incluyen el estudio EPIC y la cohorte americana de jubilados, que comparó el mayor seguimiento de la dieta mediterránea con el seguimiento más bajo, se observó una reducción del riesgo del 14 % (**Tabla 12-3**). Los resultados sobre dos estudios de tipo casos y controles fueron relativamente similares.

La adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de cáncer de próstata

La evidencia epidemiológica indica que los factores alimentarios probablemente no tienen un papel muy relevante en el cáncer de próstata, y por ello no es de esperar un efecto marcado de la dieta mediterránea. En el reciente metaanálisis[13] comentado anteriormente, se han publicado los resultados sobre el cáncer de próstata (**Tabla 12-3**). En un análisis basado en cuatro estudios de cohorte prospectivos se ha observado una ligera, pero estadísticamente significativa, reducción de un 5 % en los tumores de próstata. Un único estudio de tipo casos y controles, por el contrario, no ha mostrado asociación.

La adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de cáncer de estómago

La evidencia epidemiológica muestra que los factores alimentarios tienen un importante papel en la aparición del cáncer gástrico (véase el capítulo 9). Sin embargo, se ha publicado sólo un estudio prospectivo sobre la adherencia a la dieta mediterránea y el cáncer gástrico. En el estudio[20] basado en la cohorte europea EPIC, sobre 449 casos incidentes de cáncer gástrico, se observó una reducción significativa del riesgo del 33 % para los que siguieron en gran medida la dieta mediterránea respecto a los que la siguieron en menor grado. Si bien se requieren más estudios para confirmar esta observación, ello indica la relevancia de la dieta mediterránea para la potencial prevención de los tumores del estómago.

La adherencia a la dieta mediterránea y la reducción del riesgo de cáncer de cabeza y cuello

Finalmente, se han publicado los resultados sobre la dieta mediterránea y el efecto sobre los tumores de cabeza y cuello[21] en la cohorte americana de retirados y jubilados, con más de 490.000 participantes y 1.868 casos incidentes de cáncer. Cuando se compara un estrecho seguimiento con uno más laxo, se encontró una reducción significativa del riesgo del 20 % en varones y del 58 % en mujeres. No obstante, es un único estudio, que requiere ser confirmado con otros estudios, que nos está indicando la posibilidad de la relevancia de la dieta mediterránea en estos tumores.

RESUMEN

- La dieta mediterránea es una dieta esencialmente basada en alimentos de origen vegetal.
- Los alimentos de origen vegetal aportan numerosas vitaminas y compuestos que pueden ser beneficiosos contra el cáncer.
- Esto confiere una base biológica que explicaría el efecto preventivo de la dieta mediterránea.
- El índice de adherencia a la dieta mediterránea, si bien tiene limitaciones, es por ahora el instrumento más apropiado para evaluar el efecto del seguimiento del patrón de dieta mediterránea en la reducción del riesgo de cáncer.
- Varios estudios etiológicos de cohorte prospectivos que han utilizado el índice de adherencia han mostrado consistentemente que el estricto seguimiento de la dieta mediterránea se asocia con una importante reducción global de la incidencia y mortalidad por cáncer en general y de la incidencia de cáncer de colon y recto y una ligera reducción del cáncer de próstata.
- La alta adherencia a la dieta mediterránea podría permitir, asimismo, reducir el riesgo de cáncer gástrico y de tumores de cabeza y cuello, así como de los tumores de mama en mujeres posmenopáusicas o con receptores hormonales negativos.
- Si bien esta evidencia es aún limitada y quedan importantes asociaciones que requieren más investigaciones, representa una base científica para promover la dieta mediterránea como una estrategia efectiva para la prevención del cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. Acta Med Scand. 1980; 207: 153-60.
2. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 1189-96.
3. World Cancer Research Fund/American Investigation of Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. Menasha, USA: BANTA Book Group; 2007.
4. Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. J Nutr. 2004; 134 (12 Supl): 3479S-85S.
5. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. Nat Rev Cancer. 2003; 3: 768-80.
6. Berdasco M, Esteller M. Hot topics in epigenetic mechanisms of aging: 2011. Aging Cell. 2012; 11: 181-6.
7. Berrino F, Bellati C, Secreto G, Camerini E, Pala V, Panico S, et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10: 25-33.
8. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. Cancer Res. 2003; 63: 2358-60.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013; 49: 1374-403.
10. Bach A, Serra-Majem L, Carrasco JL, Roman B, Ngo J, Bertomeu I, et al. The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: a review. Public Health Nutr. 2006; 9 (1A): 132-46.
11. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. Am J Clin Nutr. 2010; 91: 381-90.
12. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. Br J Cancer. 2011; 104: 1493-9.
13. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Cancer. 2014; 135: 1884-97.
14. Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with

the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. J Nutr. 2006; 136: 466-72.
15. Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. Am J Clin Nutr. 2010; 92: 620-5.
16. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. Int J Cancer. 2013; 132: 2918-27.
17. Reedy J, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Wirfält E, Flood A, Kipnis V, et al. Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study. Am J Epidemiol. 2008; 168: 38-48.
18. Bamia C, Lagiou P, Buckland G, Grioni S, Agnoli C, Taylor AJ, et al. Mediterranean diet and colorectal cancer risk: results from a European cohort. Eur J Epidemiol. 2013; 28: 317-28.
19. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Palli D, Masala G, Sacerdote C, et al. Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. Int J Cancer. 2013; 132: 1404-11.
20. Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaut AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, et al. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population: results from the NIH-AARP Diet and Health Study. Arch Intern Med. 2007; 167: 2461-8.
21. Li WQ, Park Y, Wu JW, Goldstein AM, Taylor PR, Hollenbeck AR, et al. Index-based dietary patterns and risk of head and neck cancer in a large prospective study. Am J Clin Nutr. 2014; 99: 559-66.

13

Dieta, pronóstico y riesgo de recidivas en supervivientes de cáncer

A. Agudo Trigueros

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Tiene importancia la dieta en la recidiva y en la supervivencia de un cáncer?**
- **¿Para qué tumores hay evidencia de que la dieta puede modificar el riesgo de recidivas?**

SUPERVIVIENTES DE CÁNCER: SU IMPORTANCIA

El término supervivientes de cáncer se aplica de forma genérica a las personas que viven con un diagnóstico de cáncer, incluyendo aquéllos que se han curado o recuperado de la enfermedad[1]. Aunque estrictamente esta definición engloba a las personas que han sido diagnosticadas pero aún no han iniciado el tratamiento, los pacientes que están siendo tratados y aquéllos que se encuentran en una fase avanzada de la enfermedad, en el presente contexto se refiere específicamente a las personas que han sido tratadas y han tenido una respuesta inicial satisfactoria al tratamiento. En estas personas, más allá de sus posibles patologías concomitantes y factores de riesgo, la principal amenaza para su salud a corto y medio plazo es la reaparición de la enfermedad (recidiva o recurrencia), que puede ser local o a distancia (metástasis). Las estimaciones más recientes (del año 2008) indicaban que aproximadamente 29 millones de personas en todo el mundo habían tenido una historia de cáncer, y esa cifra va en aumento[2]. Es decir, la alta prevalencia de personas con cáncer se está convirtiendo en un problema sanitario y social de considerable importancia.

Supervivencia relativa y pronóstico de cáncer

El diagnóstico y el tratamiento del cáncer han experimentado importantes avances en las últimas décadas. Sobre todo en los países más desarrollados se ha extendido la práctica del cribado del cáncer de mama y, en menor grado, del cáncer de colon y recto. Además, se practica asiduamente un cribado oportunista del cáncer de próstata y algunos otros tumores (tiroides o pulmón). Asimismo, se han producido avances sustanciales en el manejo y tratamiento de muchos tumores.

Como consecuencia de estas mejoras, actualmente la supervivencia relativa a los 5 años en el conjunto de 29 países europeos es superior al 80 % para los tumores de tiroides, testículo, próstata, piel (no melanoma), mama (mujeres) y linfoma de Hodgkin. La supervivencia relativa a los 5 años para otros tumores frecuentes es la siguiente: colon 57 %, pulmón 13 % y estómago 25 %. Otros tumores asociados a factores de la dieta, como los de cabeza y cuello, tienen una supervivencia relativa a los 5 años de aproximadamente el 40 % y es sólo ligeramente superior al 10 % para los de esófago e hígado[3].

El principal interés sobre el posible papel de la dieta en el pronóstico de cáncer se centra preferentemente en tumores en los que la dieta es un factor de riesgo o protector.

Localizaciones tumorales, dieta y pronóstico

Aunque los factores (de riesgo o protectores) asociados a la incidencia de cáncer no deben forzosamente tener valor pronóstico, es lógico pensar que la exposición a posibles determinantes de la aparición de un tumor puedan tener algún efecto en la progresión o recidiva de la enfermedad, o incluso en la aparición de un segundo tumor. Así, el interés en el posible papel de la dieta en el pronóstico de cáncer se centra preferentemente en los tumores en los que la dieta es un factor de riesgo o protector. Por otra parte, también es lógico que esta área de investigación se haya dirigido hacia tumores frecuentes, que pueden diagnosticarse en estadios precoces y para los cuales se dispone de alternativas terapéuticas con buena respuesta. En tumores con muy mal pronóstico, como los de pulmón, estómago o hígado, el objetivo primario es la búsqueda de estrategias terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia. Por tanto, los resultados disponibles sobre el posible papel de la nutrición y factores relacionados en el pronóstico y riesgo de recidivas se concentran sobre todo en los cánceres de mama, colon y próstata[1]. Los factores que pueden modificar el pronóstico y la supervivencia de estos tumores se presentan en la **tabla 13-1**.

CÁNCER DE MAMA

Un gran número de estudios observacionales han analizado la posible relación de diversos factores de la dieta con el pronóstico en supervivientes de cáncer de mama. Sin embargo, muy pocos de estos estudios evalúan el riesgo de recidivas; la mayoría analizan la posible relación de la dieta con la mortalidad general, y en algunos casos con la mortalidad específica por cáncer de mama. El resumen de estos estudios observacionales sugiere que la grasa podría asociarse con una mayor mortalidad, mientras que la fibra podría ejercer un papel protector; la información sobre micronutrientes o grupos de alimentos específicos es demasiado escasa o inconsistente[4,5]. Una actualización del informe del *World Cancer Research Fund* (WCRF) sobre nutrición y actividad física en los supervivientes de cáncer de mama[6] concluye que las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que consumen alimentos ricos en fibra y soja pueden tener una menor mortalidad, mientras que el riesgo de morir podría incrementarse en las que tienen un consumo elevado de grasas, especialmente grasas saturadas. Sin embargo, la evidencia sobre estas asociaciones se considera limitada y se requieren nuevos y mejores estudios para confirmarlas.

El efecto de la dieta sobre las recaídas en el cáncer de mama se ha evaluado en dos ensayos

Tabla 13-1. Factores que pueden modificar el riesgo de recidivas en supervivientes de cáncer

Tumor	Podrían aumentar el riesgo	Podrían reducir el riesgo
Cáncer de mama	Consumo elevado de grasas saturadas Aumento de peso	Consumo de fibras Consumo de soja Actividad física
Cáncer de colon	Consumo elevado de carne, grasas y cereales refinados	
Cáncer de próstata	Alto consumo de carne y grasas saturadas	Alto consumo de tomate y soja

controlados, aunque con resultados contradictorios. En el *Women's Intervention Nutrition Study* (WINS), las pacientes que siguieron una dieta baja en grasas (menos del 15 % de las calorías) tuvieron una incidencia acumulada de recaídas a los 5 años del 9,8 %, significativamente menor que el 12,4 % del grupo control[7]. Las pacientes sometidas a la intervención registraron una disminución significativa de la ingesta calórica, la ingesta de grasas (de todos los tipos) y un incremento de la ingesta de fibras. También se observó una reducción significativa del peso y, consecuentemente, del índice de masa corporal. En el estudio *Women's Healthy Eating and Living* (WHEL), por el contrario, no se observó efecto alguno de una dieta rica en verduras, fruta y fibra, y baja en grasas: a los 6 años de seguimiento el riesgo de recaídas fue del 16,7 % en el grupo de intervención y del 16,9 % en el grupo control[8]. En este estudio también se observó un incremento significativo de la ingesta de fruta, hortalizas y fibra, pero no se constató modificación alguna del peso ni de la ingesta calórica total.

Se han propuesto diversas razones para explicar estas discrepancias. Sin embargo, la diferencia mayor entre ambos estudios es que en el WHEL no se registró ninguna modificación en el peso en ninguno de los dos grupos, mientras que en el WINS hubo una importante reducción no planificada del peso en las mujeres que siguieron la intervención, por lo que es difícil dilucidar si el efecto se debió sólo a la dieta o fue mediado por la reducción de peso[9]. Ello sugiere que el balance energético podría desempeñar un papel determinante en el pronóstico del cáncer de mama.

Es remarcable la falta de conclusiones claras respecto a la dieta si se compara con la clara asociación entre sobrepeso y obesidad y el mal pronóstico de cáncer de mama, ya sea referido a la mortalidad general, a la específica o al riesgo de recurrencias[10]. De hecho, la mayoría de las revisiones recientes inciden en el posible papel del balance energético en la prevención de recidivas del cáncer de mama[1,11-13], y proponen añadir la actividad física a las intervenciones de la dieta[14].

Las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que consumen alimentos ricos en fibra y soja pueden tener una menor mortalidad, mientras que el riesgo de morir podría incrementarse en las que consumen en exceso grasas, especialmente grasas saturadas. El balance energético podría desempeñar también un papel determinante en el pronóstico del cáncer de mama, por lo que sería muy importante evitar el aumento del peso y realizar actividad física.

CÁNCER DE COLON

La investigación sobre el papel de la dieta en el pronóstico de cáncer es mucho menor en las demás localizaciones tumorales que en el cáncer de mama. Respecto al cáncer de colon, destaca un estudio observacional que recogió información sobre la dieta habitual de 1.009 pacientes durante los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante[15]. Mediante análisis factorial se identificaron dos patrones principales: el patrón prudente o saludable, caracterizado por un alto consumo de fruta y verduras, pollo y pescado; y el patrón occidental, caracterizado por un consumo elevado de carne, grasa y cereales refinados. Así, no se demostró que el patrón de dieta prudente estuviera significativamente asociado a las recurrencias o la mortalidad durante los 5 años siguientes al diagnóstico, mientras que el patrón de dieta occidental estaba significativamente asociado a una reducción de la supervivencia libre de enfermedad.

En cuanto al cáncer de colon, un estudio ha observado que un patrón de dieta occidental, caracterizado por un consumo elevado de carne, grasa y cereales refinados, estaba significativamente asociado a una reducción de la supervivencia libre de enfermedad.

Puesto que una gran proporción de los tumores del colon aparecen en pacientes con lesiones consideradas precancerosas, diversos estudios se han centrado en la prevención del cáncer de colon en pacientes con pólipos o adenomas. Hasta ahora, la mayoría de los ensayos han mostrado escasa o nula evidencia de un posible efecto beneficioso en la prevención o recurrencia de pólipos de una elevada ingesta de fruta, de la administración de diversas vitaminas con capacidad antioxidante o de ácido fólico, mientras que el tratamiento con suplementos de calcio ha mostrado un efecto muy modesto en la reducción de recurrencias de pólipos[15,16].

CÁNCER DE PRÓSTATA

En contraste con la gran cantidad de estudios epidemiológicos que recientemente han evaluado la asociación entre dieta y riesgo de cáncer de próstata, muy pocos estudios han analizado específicamente el posible efecto de factores nutricionales en la progresión o recurrencia del tumor en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata.

En un estudio prospectivo reciente en 1.294 pacientes con cáncer de próstata se recogió su dieta habitual tras el diagnóstico y se analizó su relación con la progresión del tumor, definida como la aparición de metástasis, nuevo tumor de próstata, muerte por cáncer de próstata o elevación del antígeno prostático específico[17]. Se observó un incremento significativo del riesgo de progresión en los pacientes con un consumo elevado de huevos y pollo (con piel); no se encontró asociación con el consumo de carne de cualquier otro tipo o pescado. Previamente, un estudio sobre 1.202 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata con un diseño similar observó una relación inversa entre la progresión del tumor y el consumo de pescado y tomate. Mientras que los autores del primer estudio no ofrecen una explicación plausible de sus hallazgos, en el segundo se atribuye el posible efecto protector al contenido de ácidos grasos ω-3 en el pescado y de licopeno en el tomate.

Además de los estudios epidemiológicos, se han realizado multitud de pequeños estudios observacionales o experimentales en pequeños grupos de pacientes, en los que se ha evaluado la posible progresión mediante marcadores celulares o antígeno prostático específico. En la mayoría de estos estudios las intervenciones consistían en la administración de suplementos; entre los muchos componentes de la dieta analizados se encuentran: soja y fitoestrógenos, té verde, licopeno, tomates, verduras crucíferas, carne, ácidos grasos poliinsaturados, vitamina E, selenio, calcio y productos lácteos. Estos estudios han sido evaluados en su conjunto en diversas revisiones recientes[13,16,18]. De forma muy general, el conjunto de la evidencia disponible sugiere que una dieta baja en grasas saturadas y carne, y rica en verduras, especialmente tomate y soja (y otras fuentes de licopeno e isoflavonas), pueden reducir la progresión del cáncer de próstata. Sin embargo, es imposible formular conclusiones más consistentes debido a la heterogeneidad y calidad de los estudios disponibles.

RECOMENDACIONES

Además de evaluar y sintetizar las evidencias disponibles, diversas instituciones y grupos de expertos han formulado recomendaciones sobre nutrición y factores relacionados en los supervivientes de cáncer. Entre éstas consideramos aquí, por su relevancia y difusión, las del *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) y las de la *American Cancer Society* (ACS).

Recomendaciones del *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR) para supervivientes de cáncer

Las recomendaciones generales para los supervivientes de cáncer son[19]:

- Seguir las recomendaciones establecidas para la prevención de cáncer sobre nutrición, peso saludable y actividad física.

- Recibir atención nutricional de un profesional competente.

Además de las recomendaciones generales, recientemente el grupo de expertos estableció las siguientes recomendaciones específicas para supervivientes de cáncer de mama[6], que sin embargo no modifican las recomendaciones generales:

- Excepto que hayan recibido otras indicaciones de su médico, seguir las recomendaciones establecidas para la prevención de cáncer, que incluyen seguir una dieta saludable, mantenerse activo físicamente y controlar el peso.
- Se necesita más y mejor investigación para establecer recomendaciones más específicas sobre nutrición, peso saludable y actividad física.

Recomendaciones de la *American Cancer Society* (2012) para supervivientes de cáncer

Las recomendaciones son las siguientes:

- Mantener un peso saludable. Si el paciente es obeso o tiene sobrepeso, limitar el consumo de alimentos de alto contenido calórico e incrementar la práctica de ejercicio.
- Mantenerse activo. Retomar las actividades diarias habituales lo antes posible tras el diagnóstico. Practicar ejercicio al menos 150 minutos a la semana. Incluir ejercicios de fortalecimiento muscular al menos dos veces por semana.
- Dieta saludable. Consumir gran variedad de alimentos de origen vegetal. Limitar el consumo de carne roja y carnes procesadas (embutidos). Consumir alimentos ricos en cereales integrales en lugar de refinados.

RESUMEN

- La denominación supervivientes de cáncer se aplica a las personas que viven con un diagnóstico de cáncer, incluyendo las que se han curado o recuperado de la enfermedad. En estas personas, la principal amenaza para su salud a corto y medio plazo es la reaparición de la enfermedad (recidiva).
- Como consecuencia de diversas mejoras en el diagnóstico precoz y avances terapéuticos, la supervivencia de diversos tipos de tumores se ha incrementado sustancialmente (por encima del 70 %) en los países desarrollados.
- El principal interés sobre el posible papel de la dieta en el pronóstico de cáncer se centra preferentemente en tumores en los que la dieta es un factor de riesgo o protector, y además se trata de tumores frecuentes para los que se dispone de alternativas terapéuticas con buena respuesta, como los de mama, colon y recto, y próstata.
- Los estudios observacionales indican que la obesidad puede incrementar el riesgo de recurrencias de cáncer de mama y que la actividad física podría ser un factor protector. Las evidencias experimentales respecto al posible papel de la dieta no son concluyentes, aunque algunos estudios indican que una ingesta elevada de grasa podría suponer un incremento del riesgo de recidiva y que un consumo elevado de verduras y frutas con buen aporte de carotenoides, fibra y flavonoides podrían tener un efecto protector.
- Respecto al cáncer de colon, en un estudio se ha observado que un patrón de dieta occidental, caracterizado por un consumo elevado de carne, grasa y cereales refinados, estaba significativamente asociado a una reducción de la supervivencia libre de enfermedad.
- Tanto para estas dos localizaciones tumorales como para el cáncer de próstata no se encontró ningún efecto protector del consumo de suplementos de nutrientes o componentes de los alimentos que habían mostrado asociación en estudios observacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ligibel J. Lifestyle factors in cancer survivorship. J Clin Oncol. 2012; 30: 3697-704.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014; 15: 23-34.
4. Patterson RE, Cadmus LA, Emond JA, Pierce JP. Physical activity, diet, adiposity and female breast cancer prognosis: a review of the epidemiologic literature. Maturitas. 2010; 66: 5-15.
5. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. J Clin Oncol. 2002; 20: 3302-16.
6. World Cancer Research Fund International. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors. 2014.
7. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst. 2006; 98: 1767-76.
8. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. JAMA. 2007; 298: 289-98.
9. Nelson N. Dietary intervention trial reports no effect on survival after breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008; 100: 386-7.
10. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann Oncol. 2014; 25: 1901-14.
11. Alfano CM, Molfino A, Muscaritoli M. Interventions to promote energy balance and cancer survivorship: priorities for research and care. Cancer. 2013; 119 (Supl 11): 2143-50.
12. Pekmezi DW, Demark-Wahnefried W. Updated evidence in support of diet and exercise interventions in cancer survivors. Acta Oncol. 2011; 50: 167-78.
13. Davies NJ, Batehup L, Thomas R. The role of diet and physical activity in breast, colorectal, and prostate cancer survivorship: a review of the literature. Br J Cancer. 2011; 105 (Supl 1): S52-73.
14. Buckland G, Travier N, Agudo A. The role of diet, weight control and physical activity in breast cancer survivors. Breast Cancer Management. 2014; 3: 495-9.
15. Meyerhardt JA. Beyond standard adjuvant therapy for colon cancer: role of nonstandard interventions. Semin Oncol. 2011; 38: 533-41.
16. Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 243-74.
17. Richman EL, Stampfer MJ, Paciorek A, Broering JM, Carroll PR, Chan JM. Intakes of meat, fish, poultry, and eggs and risk of prostate cancer progression. Am J Clin Nutr. 2010; 91: 712-21.
18. Hori S, Butler E, McLoughlin J. Prostate cancer and diet: food for thought? BJU Int. 2011; 107: 1348-59.
19. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.

14

Obesidad y riesgo de cáncer

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Qué importancia tiene la obesidad en España y en Latinoamérica?**
- **¿Mediante qué mecanismos la obesidad aumenta el riesgo de cáncer?**
- **¿Cuáles son los tumores asociados a la obesidad?**

IMPORTANCIA DEL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

La obesidad es una de las más importantes epidemias del siglo XXI, y es una de las causas del aumento de la morbilidad y mortalidad para las enfermedades más relevantes de la población humana adulta, como son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer. La epidemia de obesidad afecta a gran parte de los países desarrollados y también a muchos países en desarrollo, especialmente en las áreas urbanas, por lo que el problema se ha convertido en una verdadera pandemia. Teóricamente, es un factor de riesgo modificable, mediante un cambio en los patrones alimentarios y de estilo de vida, de modo que es una de las estrategias potencialmente más efectivas para evitar o reducir el riesgo de cáncer y otras enfermedades crónicas. Sin embargo, a pesar de que está reconocida como uno de los mayores problemas de salud pública por parte de las autoridades sanitarias, la pandemia de obesidad continúa inexorable y las intervenciones para reducir su impacto son inexistentes o claramente insuficientes. El análisis de las tendencias de la media del índice de masa corporal (IMC) desde el año 1980 al 2008 en mayores de 19 años en estudios de 199 países del mundo[1], indica claramente que, si bien existen diferencias nacionales y territoriales, en la gran mayoría de estos países se ha producido un importante aumento progresivo del IMC, que finalmente ha configurado esta pandemia de obesidad.

La obesidad es consecuencia de múltiples factores[2] (**Tabla 14-1**). Si las calorías que se ingieren con los alimentos y bebidas son mayores que las calorías que se gastan, mediante la actividad física, se produce una acumulación en el tejido graso que conduce al sobrepeso y a la obesidad. Hay una clara evidencia proveniente de estudios prospectivos y de estudios de intervención, tanto en adultos como en adolescentes[3], que muestra que el aumento del consumo de bebidas azucaradas y carbonatadas es una de las causas del aumento del peso y la obesidad. Las grandes migraciones del campo a la ciudad, que se han producido en la mayoría de los países de Latinoamérica y en España, han comportado una reducción de la actividad física y un aumento del sedentarismo (entre ellos, el aumento de las horas

Tabla 14-1. Principales factores asociados a la obesidad

Cambios en el estilo de vida
• Migraciones del campo a la ciudad • Disminución de la actividad física • Sedentarismo: – Generalización del uso del coche – Aumento de horas de consumo de televisión
Cambios en la alimentación
• Aumento del consumo de bebidas azucaradas • Disminución del consumo de alimentos de bajo contenido calórico (frutas, cereales, verduras) • Aumento del consumo de alimentos de alto contenido calórico (azúcar refinada, carnes rojas, grasas de origen animal)
Factores sociales y educativos
• Bajo nivel educativo y social
Factores de interacción genéticos-alimentarios
• Mecanismos de adaptación biológica a diferentes tipos de dieta
Factores metabólicos y hormonales
• Regulación de la sensación de saciedad

frente al televisor) con un cambio en los estilos de vida y de alimentación que también contribuyen al aumento del peso. Entre los cambios de la alimentación hay que destacar los cambios enormes en el tipo y disponibilidad de alimentos, con una reducción del consumo de alimentos de bajo valor calórico (como los cereales, verduras y frutas) y el aumento del consumo de alimentos de alto valor calórico (como los azúcares refinados, las carnes rojas o las grasas de origen animal). Todos estos factores afectan, principalmente, a los sectores sociales y culturales más bajos. Hay una fuerte evidencia de que la obesidad es inversamente proporcional al nivel económico y social. Biológicamente, intervienen también otros factores (de interacciones entre factores genéticos y alimentarios) que regulan mecanismos de adaptación biológica a diferentes tipos de dieta y factores metabólicos y hormonales, que regulan por ejemplo la sensación de saciedad.

Se considera que existe obesidad cuando el IMC es igual o mayor de 30, mientras que el sobrepeso se define como un IMC entre 25 y 29,9.

El tejido adiposo tiene la función de almacenar energía en forma de grasa (ácidos grasos, especialmente triglicéridos). Hay dos tipos de tejido adiposo, el subcutáneo y el visceral. El subcutáneo se encuentra mayormente entre la piel y la capa muscular, mientras que el visceral se localiza principalmente en la cavidad abdominal. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos que los adipocitos de la grasa subcutánea, por lo cual la acumulación de grasa visceral puede ser tan o más importante que la adiposidad general. La adiposidad subcutánea o general se mide habitualmente por el IMC, que relaciona el peso en kilogramos con la altura

(medida en metros al cuadrado). Se considera que existe obesidad cuando el IMC es igual o mayor de 30, mientras que el sobrepeso se define como un IMC entre 25 y 29,9. La circunferencia de la cintura se usa para medir la grasa visceral, y se considera que existe obesidad abdominal en adultos cuando esta circunferencia es mayor de 102 cm en el varón y de 88 cm en la mujer.

La obesidad en España

Distintos estudios sobre prevalencia de obesidad muestran que España está claramente afectada por esta pandemia de obesidad. El análisis del IMC de estudios poblacionales a través de encuestas nacionales de salud realizados en muestras representativas de la población española desde el año 1987 al 2006/7[4] en adultos mayores de 20 años, muestra un progresivo aumento del peso. Durante ese período de 20 años, la proporción de obesos se duplicó, tanto en varones (del 7,2 % al 15,9 %) como en mujeres (del 8,3 % al 15,6 %), mientras que la proporción de personas con sobrepeso pasó del 47,5 % al 61,6 % en varones y del 35,7 % al 46 % en mujeres. El aumento se observó para todos los grupos de edad y fue mayor para los niveles culturales más bajos. Una limitación de este tipo de estudio es que el peso y la altura son autorreportados, y se sabe que las personas tienden a subestimar el aumento del peso. Es decir, es una medición con error, pero dado que el error se repite en el tiempo, es útil para estimar las tendencias.

Pero otros estudios en los que se han realizado mediciones antropométricas en muestras representativas de la población española, confirman los datos del aumento de la obesidad de las encuestas de salud y proporcionan una idea más precisa de la verdadera magnitud de la obesidad en España. El estudio de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) realizó mediciones en muestras de ocho regiones de España e personas de 25 a 60 años[5] entre los años 1999 y 2000. La prevalencia de obesidad fue del 15,75 % en mujeres y del 13,39 % en varones. Los datos más recientes provienen del Estudio de Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España (ENRICA) (**Fig. 14-1**), que analizó una muestra

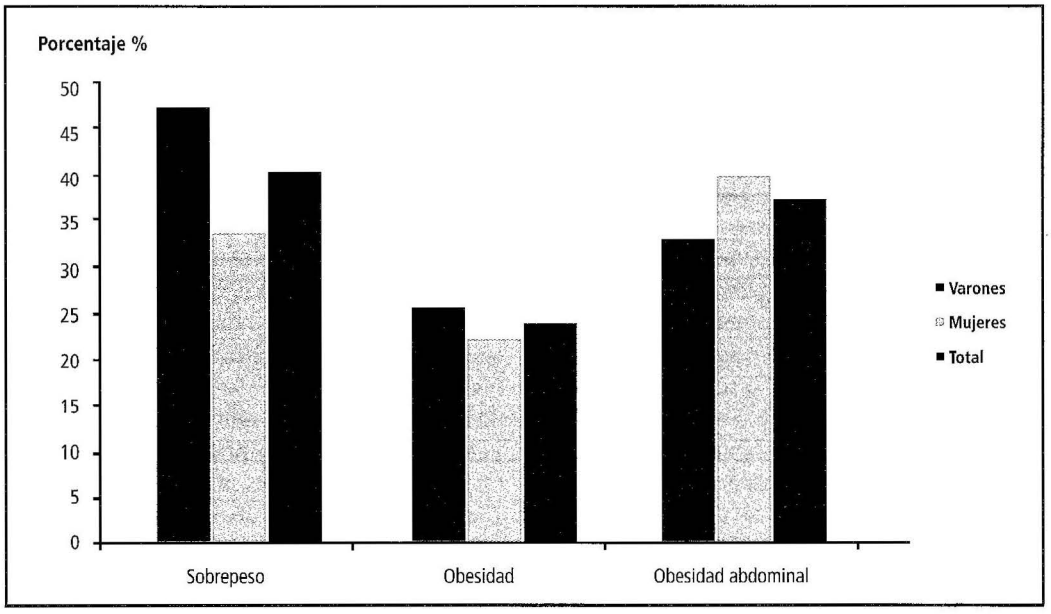

Figura 14-1. Prevalencia (%) de sobrepeso y obesidad en España en mayores de 17 años, según el sexo de acuerdo con el estudio ENRICA[6].

representativa de la población española mayor de 17 años entre los años 2008 y 2010[6]. La prevalencia estimada de obesidad fue del 22,9 % (24,4 % en varones y 21,4 % en mujeres), y la de sobrepeso del 39,4 % (46,4 % en varones y 32,5 % en mujeres). Es decir, que más del 70 % de los varones y del 53 % de las mujeres mayores de 17 años presentan sobrepeso u obesidad. La obesidad abdominal, definida como circunferencia de cintura mayor de 102 o 88 cm, fue del 36 % (32 % en varones y 39 % en mujeres). Como en los otros estudios, se observó un progresivo aumento de la prevalencia de obesidad general y abdominal con la edad, y mayor afectación para los grupos de nivel educativo más bajo.

La obesidad en países de Latinoamérica

La gran mayoría de los países de Latinoamérica ha experimentado profundos cambios demográficos, sociales, económicos, nutricionales y del estilo de vida, que han ejercido un impacto positivo en la disminución de la desnutrición o malnutrición, pero también han tenido un impacto negativo en el aumento de la obesidad. El estudio de las tendencias del IMC entre los años 1980 y 2008 en mayores de 19 años en estudios epidemiológicos y encuestas de salud en 199 países del mundo[1] muestra que, globalmente, las regiones en el mundo con mayor crecimiento en la prevalencia de obesidad en las mujeres se ha producido en América central (8,5 % puntos de IMC por cada década), Oceanía (8,2 %) y América del sur (8,2 %). Como consecuencia, la prevalencia de obesidad que en la década de 1980 era mayor en los varones, pasó a ser en el 2008 mayor en las mujeres. Debido a este crecimiento, América del sur alcanzó ya en el año 2000 a las regiones con más alta prevalencia de obesidad (22,2 %) en el mundo.

Los datos más recientes sobre prevalencia de obesidad en Latinoamérica provienen del estudio *Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America* (CARMELA) sobre prevalencia de factores de riesgo cardiovascular[7] realizado en siete grandes ciudades de Latinoamérica (Barquisimeto en Venezuela, Bogotá en Colombia, Buenos Aires en Argentina, Lima en Perú, Distrito Federal en México, Quito en Ecuador y Santiago en Chile), sobre una muestra representativa de la población de 25 a 64 años, que ha mostrado la alta prevalencia de obesidad en algunas de ellas y a la vez grandes diferencias geográficas. En mujeres, la prevalencia más alta se encontró en México DF (30,4 %), Santiago (29,4 %) y Barquisimeto (26,1 %), y la más baja en Buenos Aires (16,8 %). En varones, la prevalencia más alta se observó en México DF (31,7 %), Santiago (23,6 %) y Barquisimeto (23,5 %), mientras que la más baja se encontró en Quito (10,3 %) y en Bogotá (12,8 %). La prevalencia de obesidad es más alta en mujeres que en varones, excepto claramente en Buenos Aires y en menor medida en México.

Si se compara la media de IMC ajustada por edad entre los años 1980 y 2008 por sexo y por países (**Fig. 14-2**) de Latinoamérica, incluidas en el estudio de los 199 países[1], es posible comprobar que la mayor media de IMC en 2008 en mujeres (superior a 27,8) se observaba en México, Venezuela, Chile y El Salvador, mientras que la más baja se encontraba en Paraguay, Brasil y Perú (donde era igual o menor de 26). En varones, el mayor IMC (superior a 27) se registró en Argentina, Venezuela, México y Chile, y el más bajo (inferior a 24,5) en Bolivia, Perú y Colombia. Esto indicaría que los países más pobres de Latinoamérica tendrían los niveles más bajos de obesidad.

La obesidad en Latinoamérica y en España afecta tanto a la población adulta como a la infantil. En una revisión sistemática de la obesidad y el sobrepeso en niños y adolescentes en Latinoamérica[8] se ha mostrado que entre el 18,9 % y el 36,9 % de los niños en edad escolar (5 a 11 años) y entre el 16,6 % y el 35,8 % de los adolescentes (12-19 años) presentan sobrepeso u obesidad. La situación es de particular consideración porque en muchos países de Latinoamérica coexisten los problemas de desnutrición infantil con los de obesidad.

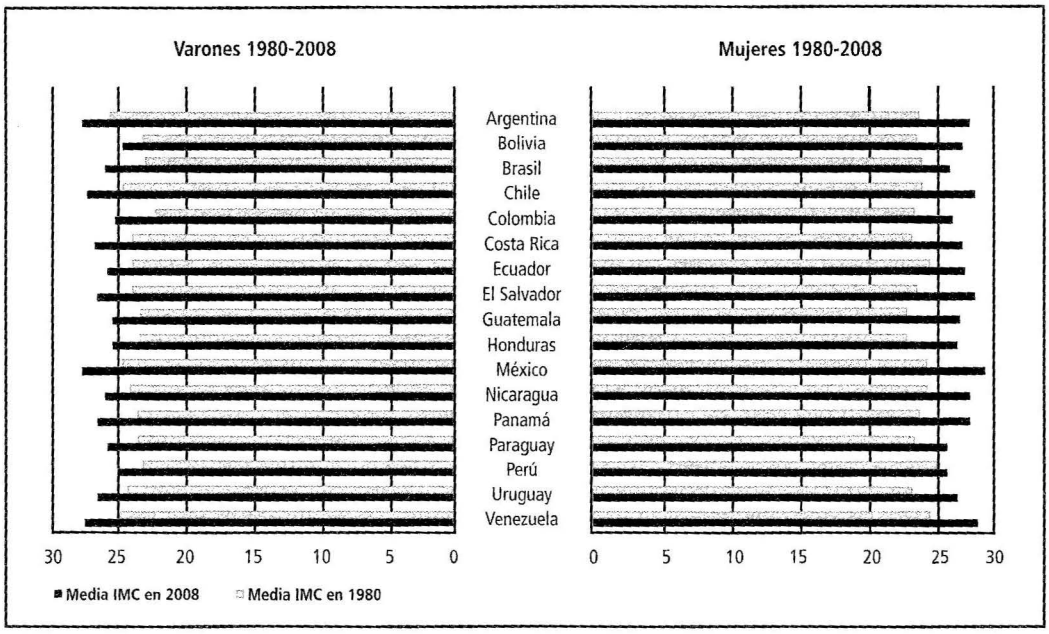

Figura 14-2. Media del índice de masa corporal ajustado por edad en varones y mujeres por países de Latinoamérica en 1980 y en 2008[1].

MECANISMOS

Los mecanismos[9,10] (**Fig. 14-3**) por los cuales la obesidad puede aumentar el riesgo de cáncer son múltiples, hasta el momento no están completamente comprobados en estudios en seres humanos y pueden variar según el tipo de cáncer. Están relacionados con procesos metabólicos, de aumento de la resistencia a la insulina y la resultante hiperinsulinemia crónica, la disminución de la producción de adiponectina, el aumento de la biodisponibilidad de hormonas esteroides y la inflamación crónica.

La insulina secretada por el páncreas tiene un papel clave en la metabolización de la glucosa. En la obesidad se produce un aumento de la liberación de ácidos grasos por parte del tejido adiposo, lo que obliga al hígado, los músculos y otros tejidos a aumentar el almacenamiento y oxidación de ácidos grasos para la producción de energía y a disminuir el almacenamiento y metabolización de la glucosa. El organismo intenta compensar el incremento de la resistencia a la acción de la insulina por parte de los tejidos, aumentando el nivel de circulación de la insulina en la sangre.

Por otro lado, el tejido adiposo es el principal lugar de síntesis periférica de estrógenos, que es una de las principales hormonas sexuales, y tiene una implicación muy importante en la menopausia de la mujer, cuando la síntesis de estrógenos y hormonas sexuales por parte de los ovarios se reduce. Como consecuencia de la obesidad y el consiguiente incremento de la adiposidad, aumenta la producción y circulación en sangre de estrógenos libres activos (principalmente estradiol), andrógenos y testosterona y se reducen los niveles de globulinas transportadoras de hormonas sexuales (éstas, al estar unidas a estas hormonas disminuyen el nivel de las hormonas libres y por ello más activas). El estradiol aumenta la resistencia a la insulina y a los receptores de factor de crecimiento similar a la insulina. La obesidad aumentaría los niveles de factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 que, a

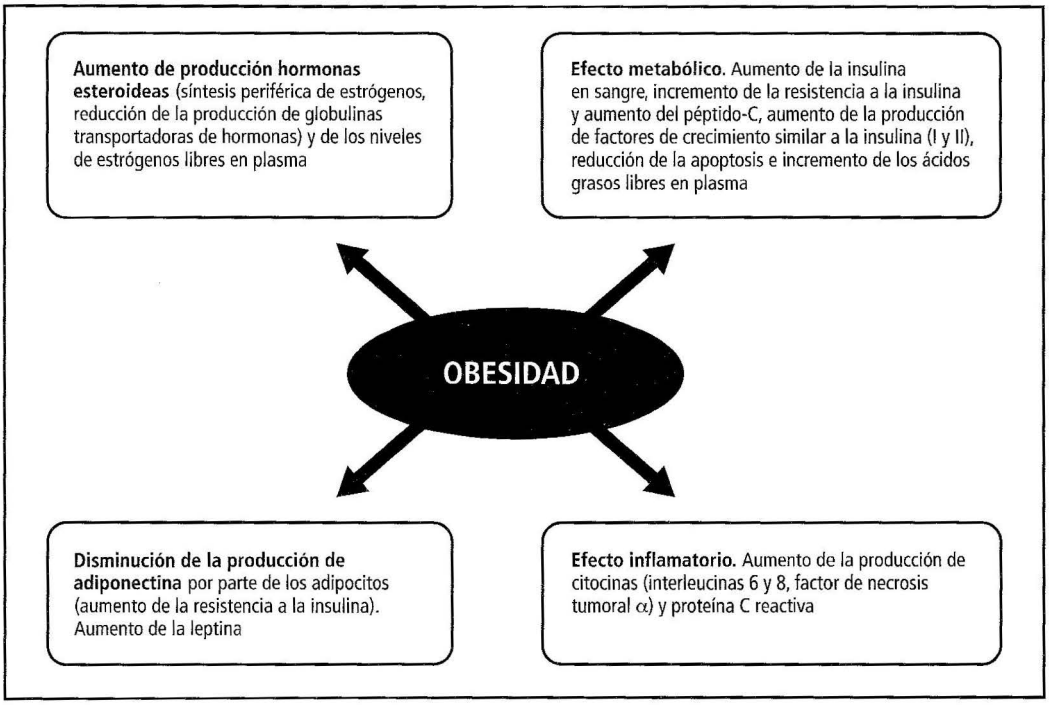

Figura 14-3. Cáncer y obesidad: mecanismos potenciales[9,10].

su vez, reducen la apoptosis (la muerte celular programada) y promueven el crecimiento celular, contribuyendo así a la carcinogénesis.

La adiposidad tiene además un importante componente inflamatorio, con aumento de citocinas, como las interleucinas (interleucinas 6 y 8, factor de necrosis tumoral α) y proteína C reactiva. La inflamación es relevante, porque muchos tumores como el cáncer colorrectal, de estómago y páncreas, presentan un proceso inflamatorio crónico inicial que evoluciona posteriormente a un tumor.

Finalmente, los adipocitos de la grasa visceral son un órgano endocrino activo y segregan adiponectina, la más abundante adipocitocina, que está inversamente correlacionada con el IMC y cuyos niveles en sangre son más elevados en mujeres que en varones. La adiponectina aumentaría la sensibilidad a la insulina, y podría ejercer un efecto antiinflamatorio y de protección frente al cáncer. La leptina, por el contrario, interviene sobre la saciedad y está positivamente asociada a la resistencia a la insulina y la obesidad. Finalmente, la grelina, que es una hormona producida por las glándulas del fondo del estómago, interviene también en la regulación del apetito, el metabolismo de los ácidos grasos y promueve el almacenamiento de grasa. Recientemente se ha señalado, además, que la microbiota intestinal podría tener cierta influencia sobre la obesidad a través de la respuesta inmunológica y la inflamación.

Los mecanismos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de cáncer están relacionados con procesos metabólicos, de aumento de la resistencia a la insulina y la resultante hiperinsulinemia crónica, la disminución de la producción de adiponectina, el aumento de la biodisponibilidad de hormonas esteroides y la inflamación crónica.

Estos mecanismos explican en parte la relación entre la diabetes mellitus de tipo 2, la obesidad y el cáncer. Ciertos tumores y la diabetes comparten un importante factor de riesgo, que es la obesidad. La diabetes mellitus de tipo 2 aumenta el riesgo de cáncer de páncreas, hígado, colon y recto, endometrio y mama, que a su vez están asociados con la obesidad. Se considera que la diabetes puede influir sobre los procesos neoplásicos por varios mecanismos comunes a la obesidad, como el aumento de la glucemia y de la insulina en sangre o la inflamación crónica. La actividad física, que es un factor relevante para evitar el aumento de peso, es además un factor protector para la diabetes mellitus de tipo 2 y lo es también, al menos, para el cáncer colorrectal, el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y el cáncer de endometrio, como más adelante se expondrá.

OBESIDAD Y CÁNCER

Diferentes comités de expertos internacionales han realizado una evaluación sistemática de la evidencia epidemiológica. En el 2002, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC)[10] concluyó que los cánceres de colon, mama, riñón, endometrio y adenocarcinoma de esófago podrían prevenirse evitando el aumento de peso. Un informe más reciente de un comité internacional de expertos que evaluó la evidencia hasta el año 2006[11] confirmó estas asociaciones y amplió la lista, afirmando que existe suficiente y convincente evidencia (**Tabla 14-2**) sobre una asociación causal positiva entre la obesidad general y los cánceres de colon y recto, mama en mujeres posmenopáusicas, riñón, endometrio, páncreas y el adenocarcinoma de esófago y de la obesidad abdominal y el cáncer de colon y recto. Es probable que la obesidad general también esté asociada positivamente con el cáncer de vesícula biliar (**Tabla 14-3**) y negativamente con el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, mientras que es probable que la obesidad abdominal esté positivamente asociada con los cánceres de páncreas, endometrio y mama en mujeres posmenopáusicas.

Finalmente, otra revisión sistemática y un amplio metaanálisis de estudios de cohorte prospectivo[12] encontró en varones una fuerte asociación positiva con el adenocarcinoma

Tabla 14-2. Riesgo de cáncer asociado al sobrepeso y a la obesidad y riesgo atribuible a la obesidad para los cánceres en que existen evidencias suficientes de causalidad[9,11]

Tipo de cáncer*	Riesgo relativo para sobrepeso (IMC 25-29,9)	Riesgo relativo para obesidad (IMC ≥ 30)	Proporción de casos atribuible a la obesidad en la población de la Unión Europea (%)
Mama femenino (posmenopáusico)	1,3	1,5	16,7
Colorrectal (varones)	1,5	2	27,5
Colorrectal (mujeres)	1,2	1,5	14,2
Endometrio	2	3,5	45,2
Páncreas	1,3	1,7	19,3
Riñón (células renales)	1,5	2,5	31,1
Esófago (adenocarcinoma)	2	3	42,7

* Recientemente se ha reconocido que el cáncer de hígado también está asociado con la obesidad, con evidencia convincente, pero no se dispone de la información presentada en la tabla para otros tumores. IMC, índice de masa corporal.

Tabla 14-3. Tumores probables o posiblemente asociados a la obesidad[11-13,20]
• Vesícula biliar
• Cardias del estómago (adenocarcinoma)
• Tiroides
• Mieloma múltiple
• Linfoma no Hodgkin
• Linfoma de Hodgkin
• Leucemia
• Tumores avanzados de próstata

de esófago, y los cánceres de tiroides, colon y riñón, y una asociación más débil con recto y melanoma maligno. En mujeres, una fuerte asociación positiva con endometrio, vesícula biliar, adenocarcinoma de esófago y riñón y más débil con mama en mujeres posmenopáusicas, páncreas, colon y tiroides. En los dos sexos se observó una asociación positiva de la obesidad con leucemias, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin[13]. Globalmente, se ha estimado que en algunas poblaciones, como en la de Estados Unidos[9], el sobrepeso y la obesidad están asociados con el 14 % de las muertes por cáncer en varones y del 20 % en mujeres.

Obesidad y cáncer de mama

El efecto de la obesidad sobre el cáncer de mama va en dirección opuesta según el estado menopáusico. En mujeres premenopáusicas, la obesidad disminuye el riesgo de cáncer de mama. Hay una evidencia consistente de una modesta reducción del riesgo en mujeres con un IMC igual o mayor de 28. Esta reducción se debería a que las mujeres obesas jóvenes tienen menor número de ciclos anovulatorios y menores niveles de hormonas esteroideas circulantes, principalmente de progesterona y estradiol, que son uno de los principales factores causales del cáncer de mama. En las mujeres posmenopáusicas, por el contrario (**Tabla 14-2**), la obesidad aumenta el riesgo. Un IMC entre 25 y 30 aumenta el riesgo un 30 %, mientras que un IMC igual o mayor de 30 incrementa el riesgo de cáncer de mama en un 50 %[9]. Se estima que el 16,7 % de los cánceres de mama en mujeres posmenopáusicas de la población europea está asociado a la obesidad[9]. Algunos estudios habían sugerido que los indicadores de obesidad abdominal podrían ser predictores independientes del riesgo respecto al IMC, pero una amplia y sistemática revisión[14] ha mostrado que cuando se ajusta por el IMC, la asociación con los marcadores de obesidad abdominal desaparece. El efecto del aumento del IMC es más fuerte en mujeres que no han consumido nunca terapia hormonal sustitutiva, lo que apoya la hipótesis de que la obesidad incrementa el riesgo a través del efecto del aumento del nivel de hormonas sexuales circulantes producidas por los adipocitos[14]. Se considera, por otro lado, que las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama y con alto grado de obesidad (IMC > 40) tienen una mayor mortalidad que las de peso normal, probablemente por menor participación en programas de cribado y por menor autodetección de sus tumores, lo que reduce las ventajas de un diagnóstico precoz.

Obesidad y cáncer de colon y recto

La obesidad está claramente asociada con el cáncer de colon y recto. El sobrepeso aumenta entre un 20 % (en varones) y un 50 % (en mujeres) el riesgo de este tipo de cáncer, mientras que la obesidad lo incrementa en un 50 % en mujeres y en un 100 % en varones, respecto a un IMC normal (**Tabla 14-1**); es decir, que el efecto es mayor en los varones que en las mujeres. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población europea se considera que sería responsable del 14,2 % de los cánceres de colon y recto en varones y del 27,5 % en mujeres[9]. El efecto de la obesidad sobre el cáncer de colon es mayor que el efecto sobre el cáncer de recto, según los resultados de un amplio metaanálisis de 30 estudios de cohorte prospectivos[15]. Este estudio ha confirmado, además, que existe un riesgo mayor en varones que en mujeres para el IMC y ha mostrado,

asimismo, un efecto de aumento del riesgo de la obesidad abdominal que es independiente del IMC y podría ser un predictor de riesgo más importante que el propio IMC. Algunos estudios han mostrado que el uso de terapia hormonal sustitutiva en las mujeres reduce el efecto de la obesidad y el sobrepeso, lo que podría explicar en parte el menor riesgo de cáncer de colon y recto en las mujeres con respecto a los varones. En muchos países se observa una tendencia al aumento de la incidencia del cáncer de colon y recto y este incremento podría estar relacionado con la elevación de las tasas de obesidad y diabetes mellitus de tipo 2 descritas anteriormente.

Obesidad y cáncer de páncreas

Existe suficiente evidencia científica sobre la asociación positiva de la obesidad con el cáncer de páncreas. El riesgo de cáncer de páncreas es 1,3 veces más elevado en personas con sobrepeso y 1,7 veces más alto en personas con obesidad con respecto a los que tienen un IMC normal (**Tabla 14-2**). Casi un 20 % de los cánceres de páncreas en la población europea son atribuibles a la obesidad y el sobrepeso[9]. En un amplio y reciente análisis de 14 estudios de cohorte prospectivo[16] se observó un aumento del 47 % del riesgo de cáncer de páncreas cuando se comparaba un IMC igual o mayor de 30 respecto a un IMC entre 21 y 22,9. El riesgo fue similar en los varones y en las mujeres. Se observó, además, una asociación positiva independiente de la obesidad abdominal respecto del IMC.

Obesidad y adenocarcinoma de esófago

En el esófago hay dos tipos de tumores, según el tipo histológico celular predominante, y que se originan en parte por factores de riesgo distinto: el de tipo escamoso y el adenocarcinoma. Existe evidencia científica suficiente que muestra que la obesidad aumenta el riesgo del adenocarcinoma de esófago. Los individuos con sobrepeso tienen 2 veces más riesgo de adenocarcinoma de esófago y los individuos con obesidad 3 veces más riesgo con respecto a los individuos con peso normal. Se considera que el 42,7 % de estos tumores se debe al sobrepeso y a la obesidad en la población europea[9] (**Tabla 14-2**). No hay, sin embargo, una asociación con los tumores escamosos del esófago. Un análisis conjunto de un consorcio internacional de estudios[17] sobre cáncer de esófago y obesidad ha mostrado que el aumento de riesgo se asocia positivamente tanto con el IMC como con los indicadores de obesidad abdominal.

El considerable aumento de los adenocarcinomas de esófago en muchos países, especialmente occidentales, donde ha pasado a ser más frecuente que los escamosos, se cree que se debe al incremento de la obesidad en esas poblaciones. El mecanismo de esta asociación no está suficientemente claro. La obesidad, especialmente la abdominal, favorecería un aumento del reflujo gastroesofágico, que induciría los cambios metaplásicos que se observan en el esófago de Barrett, que puede representar una lesión precursora del cáncer, aunque el efecto de la obesidad podría ser independiente del reflujo gastroesofágico.

Obesidad y cáncer de endometrio

Existe también una amplia y consistente evidencia epidemiológica sobre la asociación positiva entre obesidad y riesgo de cáncer de endometrio. El riesgo es 2 veces más alto en personas con sobrepeso y 3,5 veces más elevado en personas con obesidad respecto a las que tienen un peso normal (**Tabla 14-2**). Casi la mitad (45,2 %) de los tumores de endometrio en las mujeres europeas son atribuibles a la obesidad y al sobrepeso[9]. Se considera que no hay diferencias en el riesgo respecto a la obesidad general o abdominal, y que el uso de terapia hormonal sustitutiva reduciría el riesgo asociado a la obesidad. El riesgo de cáncer de endometrio asociado a la obesidad se produce tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas, y en su mecanismo tendrían importancia tanto los altos niveles crónicos de insulina como los de hormonas sexuales (principalmente androstenodiona y testosterona).

Obesidad y carcinoma de células renales

Los tumores del riñón son relativamente poco frecuentes, y el más común es el carcinoma de células renales, para el que existe también suficiente evidencia de su asociación positiva con la obesidad. El sobrepeso aumenta el riesgo del carcinoma de células renales en 1,5 veces y la obesidad en 2,5 veces respecto a personas de IMC normal. No hay diferencias por sexo. Casi un tercio (31,1 %) de estos tumores serían atribuibles a la obesidad y al sobrepeso en la población europea[9] (**Tabla 14-2**). No hay datos suficientes para diferenciar el efecto del IMC con respecto a los marcadores de obesidad abdominal. Se considera que el efecto de la obesidad es independiente del efecto que ejerce el aumento de la presión arterial, lo que indicaría que actúa a través de mecanismos diferentes[9].

Los tumores para los cuales hay una evidencia científica suficiente de su asociación con la obesidad son los cánceres de mama en mujeres posmenopáusicas, colon y recto, páncreas, endometrio, adenocarcinoma de esófago y cáncer de células renales.

Otros tumores probablemente o posiblemente asociados a la obesidad

Aparte de los tumores anteriormente descritos, para los que se considera que hay evidencias suficientes sobre su asociación causal con la obesidad, hay otras neoplasias para las que se está acumulando una clara evidencia de su potencial asociación con la obesidad (**Tabla 14-3**). El riesgo de tener un cáncer de la vesícula biliar podría aumentar 1,5 veces en personas con sobrepeso y 2 veces en personas con obesidad con respecto a personas con IMC normal, mientras que casi un tercio (27,1 %) de estos tumores en la población europea podría ser atribuible a la obesidad[9]. La obesidad podría aumentar la formación de cálculos en la vesícula, y debido a la inflamación crónica que genera, podría inducir la formación de un tumor.

Existe además una fuerte evidencia sobre la asociación de la obesidad y el cáncer primario de hígado, que se puede considerar como definitiva. Un amplio metaanálisis de 26 estudios de cohorte prospectivo[18] encuentra un riesgo elevado asociado tanto al sobrepeso como a la obesidad, en ambos sexos, aunque parece ser más elevado en los varones. Recientemente, el informe actualizado de la *World Cancer Research Fund* sobre cáncer de hígado[19] analiza la evidencia disponible, y de 15 estudios de cohorte, 12 muestran una asociación significativa, con un incremento del 30 % del riesgo por cada 5 kg/m^2 de aumento del IMC. El informe concluye que hay una evidencia suficiente de la asociación del IMC con el cáncer de hígado.

Por otro lado, numerosos estudios epidemiológicos encuentran una asociación positiva entre la obesidad y el cáncer del cardias del estómago (que representa entre el 20 % y el 30 % de los tumores de estómago en la población occidental). Un reciente metaanálisis de 24 estudios de cohorte prospectivo[20] mostró que el sobrepeso aumenta el riesgo 1,2 veces y la obesidad 1,8 veces respecto al IMC normal. Los tumores del cuerpo y el antro del estómago, por el contrario, no tienen ninguna asociación con la obesidad. No hay ningún mecanismo conocido que explique la asociación de la obesidad con el cáncer de cardias. En muchos países, este tipo de cáncer tiene una tendencia creciente que puede deberse en parte al aumento de la prevalencia de obesidad en la población.

Se ha observado también una asociación positiva de la obesidad con el cáncer de tiroides, tanto para varones como para mujeres[12], y numerosos estudios epidemiológicos parecen confirmar esta asociación. Finalmente, en los últimos años se han publicado varios estudios que muestran, asimismo, una evidencia creciente sobre la relación de la obesidad con tumores hematopoyéticos[12,13] (**Tabla 14-3**). Se ha observado la asociación de la obesidad con algunas leucemias (especialmente las linfocíticas

agudas), el linfoma de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin y el mieloma múltiple. Hasta el momento, los mecanismos no son conocidos y se cree que la obesidad podría producir una alteración de algunas funciones inmunitarias. Por último, un reciente metaanálisis sobre obesidad y cáncer de próstata[21] que incluyó 23 estudios que diferencian el tipo de cáncer (avanzado y no avanzado) ha constatado un aumento significativo del 8 % por cada incremento de 5 kg/m^2 para los tumores avanzados. Igualmente, observa un aumento significativo y con dosis-respuesta para el aumento de la circunferencia de la cintura en relación con los tumores avanzados de próstata. El informe concluye que el sobrepeso y la obesidad probablemente incrementen el riesgo de los tumores avanzados de próstata.

RESUMEN

- La obesidad es una de las más importantes epidemias del siglo XXI.
- Teóricamente es un factor de riesgo modificable, por lo que es una de las estrategias potencialmente más efectivas para evitar o reducir el riesgo de cáncer.
- La obesidad es consecuencia de múltiples factores relacionados con cambios en el estilo de vida, de alimentación, factores metabólicos y hormonales, que afectan principalmente a sectores de más bajo nivel social y cultural.
- España está claramente afectada por esta epidemia de obesidad y en los últimos 20 años la prevalencia de obesidad se ha duplicado, tanto en varones como en mujeres. La prevalencia estimada actual de obesidad es del 22,9 %, y la de sobrepeso del 39,4 %.
- Muchos países de Latinoamérica están también afectados por la epidemia de obesidad. Comparando diversas regiones del mundo, el mayor crecimiento en la prevalencia de obesidad en las mujeres se ha producido en América central y América del sur. Según los datos más recientes, la prevalencia más alta en mujeres se encontró en México DF (30,4 %) y Santiago de Chile (29,4 %) y la más baja en Buenos Aires (16,8 %), y en varones la prevalencia más alta se observó en México DF (31,7 %) y Santiago de Chile (23,6 %), mientras que la más baja se registró en Quito (10,3 %) y en Bogotá (12,8 %).
- Los mecanismos por los cuales la obesidad aumenta el riesgo de cáncer pueden ser múltiples, y no se han identificado en su totalidad. Se considera que están relacionados con procesos metabólicos, principalmente con el aumento de la resistencia a la insulina, el incremento de la biodisponibilidad de hormonas esteroides y la inflamación crónica.
- Hay una evidencia suficiente y convincente de que existe una asociación positiva de la obesidad y el sobrepeso con el cáncer de colon y recto, de mama en mujeres posmenopáusicas, de endometrio, riñón, adenocarcinoma de esófago, hígado y páncreas.
- Posiblemente o probablemente la obesidad también aumenta el riesgo de los tumores de vesícula biliar, cardias de estómago, tiroides, leucemia, mieloma múltiple, linfomas de Hodgkin y no Hodgkin, y cáncer avanzado de próstata, si bien se requieren más estudios que confirmen esas asociaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Paciorek CJ, Sing GM, et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. Lancet. 2011; 377: 557-67.
2. James WP. The epidemiology of obesity: the size of the problem. J Intern Med. 2008; 263: 336-52.
3. Malik VS, Schulze MB, Hu FB. Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2006; 84: 274-88.
4. Salcedo V, Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, Rodríguez-Artalejo F. Trends in overweight and misperceived overweight in Spain from 1987 to 2007. Int J Obes (Lond). 2010; 34: 1759-65.
5. Aranceta J, Pérez RC, Serra ML, Ribas BL, Quiles IJ, Vioque J, et al. Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study. Med Clin (Barc). 2003; 120: 608-12.
6. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study. Obes Rev. 2012; 13: 388-92.
7. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, et al; CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. Am J Med. 2008; 121: 58-65.
8. Rivera JA, de Cossío TG, Pedraza LS, Aburto TC, Sánchez TG, Martorell R. Childhood and adolescent overweight and obesity in Latin America: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014; 2: 321-32.
9. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer. 2004; 4: 579-91.
10. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Weight Control and Physical Activity. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.
11. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
12. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008; 371: 569-78.
13. González CA, Goday-Arno A. Obesidad y cáncer: las amistades peligrosas. Med Clin. 2015; 145: 24-30.
14. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, et al; Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst. 2003; 95: 1218-26.
15. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. Am J Clin Nutr. 2007; 86: 556-65.
16. Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. Int J Cancer. 2011; 129: 1708-17.
17. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, Freedman ND, Whiteman DC, Bernstein L, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. Int J Epidemiol. 2012; 41: 1706-18.
18. Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer. 2012; 48: 2137-45.
19. WCRF/AICR. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Liver Cancer. 2015.
20. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22: 1395-408.
21. WCRF/AICR. Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Prostate Cancer, 2014.

15

Importancia de la actividad física en la prevención del cáncer

A. Agudo Trigueros

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Cuáles son los tipos de actividad física y cómo se miden?**
- **¿Mediante qué mecanismos podría actuar la actividad física en el cáncer?**
- **¿Qué evidencias existen sobre la actividad física para la reducción del riesgo de cáncer?**

DEFINICIÓN, TIPOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA. MEDICIÓN Y EVALUACIÓN

De forma muy general, se considera como actividad física cualquier movimiento corporal producido por contracciones musculoesqueléticas que genera un gasto de energía[1]. Conceptos relacionados pero diferentes son la condición física y el ejercicio. El ejercicio es un tipo de actividad física planificada, estructurada y repetitiva con el fin de mantener o de mejorar uno o más componentes de la condición física; el deporte es el ejercicio que se realiza siguiendo unas normas y con espíritu competitivo. Por su parte, la condición física hace referencia al conjunto de atributos relacionado con la capacidad para realizar actividad física. Los componentes de la condición física relacionados con la salud abarcan la composición corporal, la resistencia cardiorrespiratoria, la flexibilidad, y la resistencia y la fuerza muscular.

Tipos de actividad física

Entre los diversos componentes o características que se han considerado habitualmente al estudiar la actividad física destacan los tipos de la actividad física según el ámbito en que se realice, también conocidos como dominios o dimensiones de la actividad física, y la intensidad. Los principales tipos de actividad física son la actividad física ocupacional (energía gastada en el trabajo), que puede o no incluir la de transporte o traslado (hacia o desde el lugar de trabajo); la actividad física en el entorno doméstico (incluyendo las tareas domésticas y de jardinería), y la actividad durante el tiempo libre, que engloba tanto la de tipo recreativo (actividad no organizada como caminar o pasear en bicicleta), como la de carácter deportivo, en equipo o individual, incluyendo la realizada en un gimnasio.

La otra característica importante de la actividad física es la intensidad. Ésta se refiere al nivel de esfuerzo de la actividad física. En general, se describen tres grados de intensidad de la actividad física: leve, moderada y vigorosa. Las actividades leves son, por ejemplo, los quehaceres en casa, ir de compras o la jardinería; las actividades moderadas son aquéllas que requieren un esfuerzo similar al necesario cuando se camina enérgicamente, y las actividades vigorosas normalmente hacen uso de los

grupos musculares mayores, lo que provoca un aumento de la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la transpiración corporal.

Medición de la actividad física: equivalentes metabólicos

Aunque el nivel de intensidad de la actividad se puede determinar de forma aproximada o de forma percibida mediante escalas, también puede describirse utilizando un parámetro específico, el equivalente metabólico de tareas (MET, del inglés *metabolic equivalent task*), o simplemente equivalente metabólico[1,2]. Se trata de una medida fisiológica que expresa el gasto energético de las actividades físicas y se define como la relación de la tasa metabólica durante una actividad física específica con una tasa metabólica de referencia. Esa tasa de referencia es la tasa metabólica en reposo. Un MET, pues, equivale a 1 kcal/kg/h, que corresponde aproximadamente al gasto energético de estar despierto en reposo, que también corresponde a un consumo de oxígeno de 3,5 mL/kg/min.

El equivalente metabólico de tareas es una medida fisiológica que expresa el gasto energético de las actividades físicas y se define como la relación de la tasa metabólica durante una actividad física específica con una tasa metabólica de referencia.

El MET es útil como un medio para expresar la intensidad y el gasto de energía de las diversas actividades de forma comparable entre personas de diferente peso. Puesto que el gasto de energía real durante una actividad depende de la masa corporal, el gasto energético de la misma actividad será diferente en personas de peso distinto. Sin embargo, la tasa metabólica en reposo también depende de la masa corporal, por lo que el MET, al ser una razón entre el gasto de una actividad concreta y la tasa metabólica en reposo, para la misma persona es una medida del gasto energético de esa actividad independientemente del peso.

El MET se ha utilizado también como una forma de cuantificar la cantidad total de actividad física acumulada para diferentes actividades y según el tiempo dedicado a la actividad[2]. Así, por ejemplo, caminar a paso ligero (unos 5 km/h) supone un gasto de aproximadamente 3,5 MET; si se realiza durante una hora supone 3,5 MET-h (o, lo que es lo mismo, 210 MET-min). El mismo nivel de actividad puede conseguirse corriendo de forma suave (aprox. 7 MET de gasto energético) durante media hora. De modo genérico, se considera una actividad de intensidad ligera la que implica un gasto menor de 3 MET; la actividad moderada es la realizada a un nivel de 3 a 6 MET, y la actividad vigorosa la que supone una intensidad de 6 MET o superior.

Evaluación de la actividad física en estudios epidemiológicos

Los instrumentos disponibles para medir la actividad física pueden dividirse principalmente en aquéllos que se basan en métodos objetivos o subjetivos. Entre los métodos objetivos, los más utilizados son los pulsómetros, podómetros y acelerómetros. Los acelerómetros son dispositivos que miden el movimiento hasta en tres dimensiones y cuentan con microprocesadores que miden la aceleración del cuerpo y lo convierten en una señal digital cuantificable. La relación existente entre la aceleración corporal y el consumo de oxígeno permite el cálculo del gasto energético asociado al movimiento. Actualmente, en muchos ámbitos se consideran los instrumentos de referencia en la medición de la actividad física.

Como en otros ámbitos de la epidemiología, se han diseñado multitud de cuestionarios que permiten evaluar la actividad física habitual a partir de la información proporcionada por el propio interesado. Uno de los más utilizados es el *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ, Cuestionario Internacional de Actividad Física). Este IPAQ mide el tiempo dedicado durante una semana a diversos niveles

de intensidad de actividad física, lo que permite convertir el resultado en MET. Una revisión de la validez de la versión corta de este cuestionario ha mostrado una buena correlación con medidas objetivas, pero observó una sobrestimación del 84 % de la actividad física reportada respecto a la medida objetiva[3]. El cuestionario del estudio *European Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), por su parte, se basa en recoger información de diversos ámbitos de la actividad física: ocupacional, doméstica y actividades de tiempo libre, incluyendo las de tipo recreativo y la práctica de deportes. Según la valoración de la intensidad y el tiempo, todas ellas se combinan para clasificar a los individuos en cuatro categorías[4]. Este cuestionario tiene una buena fiabilidad y validez de ordenación (*ranking validity*); es decir, clasifica bien a los individuos en niveles crecientes de actividad, pero no proporciona una medida tan fiable de la actividad física total.

En la población española adulta (mayores de 15 años), según la encuesta Nacional de Salud[5], el 41 % de las mujeres y el 36 % de los varones no realizan ninguna actividad en su tiempo libre. En estudios internacionales, la prevalencia en España del sedentarismo es del 27 %, y un 66 % de la población presenta un grado de actividad física considerado insuficiente; los porcentajes correspondientes para la media de 15 países de la Unión Europea son del 28 % y del 64 %[6].

Hay pocos datos de los países de América Latina. Probablemente, la prevalencia es muy heterogénea entre países, así como entre zonas urbanas y rurales. La Encuesta Nacional de la Situación Nutricional y la Encuesta Nacional de Demografía y Salud de Colombia del año 2010[7], midió la actividad física en una muestra representativa de adultos de 18 a 64 años residentes en áreas urbanas. Aproximadamente, sólo el 15 % de las mujeres realizaba actividad física en su tiempo libre, un 30 % caminaba como medio de transporte y menos del 2 % utilizaba la bicicleta como medio de transporte. Entre los varones, realizaban actividad física en el tiempo libre el 39 % de los que tenían entre 18 y 29 años, y un 20 % de los varones entre 50 y 64 años. Caminaban como medio de transporte, aproximadamente, del 35 % al 40 % y usaban la bicicleta como medio de transporte sólo el 11 %. En otro estudio[8] sobre una muestra representativa de adultos de 35 a 74 años, residentes en cuatro ciudades de mediano tamaño en Argentina, Chile y Uruguay sobre factores de riesgo cardiometabólico, se constató que el 28 % de los varones y el 41 % de las mujeres tenían baja actividad física.

MECANISMOS BIOLÓGICOS: ACTIVIDAD FÍSICA Y CARCINOGÉNESIS

A partir de los datos de estudios de epidemiologia molecular, tanto observacionales como experimentales, se han sugerido diversos mecanismos que podrían explicar la relación entre la actividad física y el cáncer[9]. Entre éstos se encuentran el posible efecto sobre las hormonas sexuales, los factores relacionados con la resistencia insulínica y la inflamación crónica. En general, estos mecanismos son compartidos con los posibles efectos hormonales y metabólicos de la dieta y la obesidad. De hecho, para algunos tumores se ha sugerido que la actividad física actuaría sobre la carcinogénesis de forma indirecta: en efecto, un bajo nivel de actividad, en combinación con una dieta inadecuada, llevaría a un desajuste del equilibrio energético que tendría como resultado un incremento de la adiposidad, especialmente de la obesidad abdominal, que sería el sustrato común que mediante diversos mecanismos llevaría a la carcinogénesis. Sin embargo, parece que la actividad física *per se* puede activar algunos de estos mecanismos independientemente de la obesidad[9]. En la **figura 15-1** se representa gráficamente los principales mecanismos propuestos, sus mediadores y efectos.

El ejercicio físico se ha asociado en diversos estudios con una reducción de los niveles de estrógenos y andrógenos[9]. Por el contrario, en personas obesas, el incremento de tejido adiposo conlleva una mayor de actividad de la aromatasa, lo que induce mayores niveles de estradiol y testosterona; además, la hiperinsulinemia asociada

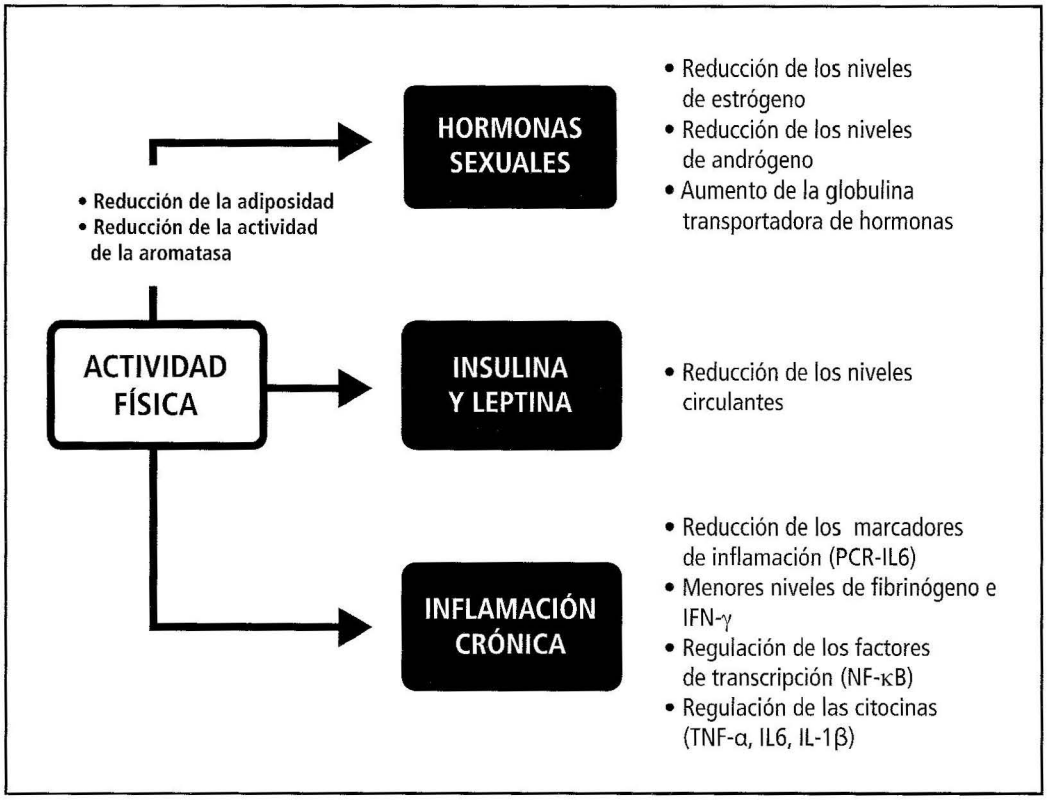

Figura 15-1. Potenciales mecanismos de acción de la actividad física en la reducción del riesgo de cáncer. IFN-γ, interferón γ; IL, interleucina; NF-κB, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; PCR, proteína C reactiva; TNF-α, factor de necrosis tumoral α.

a la obesidad provoca una reducción en la síntesis hepática de la hormona transportadora, lo que hace que haya una mayor fracción de estradiol y testosterona libres para interactuar con sus receptores en tejidos diana, lo que a su vez promueve la proliferación celular e inhibe la apoptosis[9]. Parece que el efecto de la actividad física sobre los niveles hormonales está mediado por la reducción de la adiposidad y la consiguiente disminución de la actividad de la aromatasa[9].

El ejercicio y la actividad física se han asociado a menores niveles circulantes de insulina y leptina[10]. Los niveles elevados de insulina reducen la síntesis hepática de las proteínas transportadoras de factores de crecimiento similares a la insulina, lo que finalmente deriva en una mayor biodisponibilidad de insulina y factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1). Tanto la insulina como el factor de crecimiento similar a la insulina promueven la proliferación celular e inhiben la apoptosis, contribuyendo en último término al proceso de carcinogénesis. De forma similar, en las personas obesas el tejido adiposo modifica la liberación de mediadores endocrinos (incremento de leptina, disminución de adiponectina), que contribuyen al desarrollo de resistencia insulínica y la correspondiente hiperinsulinemia crónica compensatoria. Así pues, nuevamente la actividad física podría actuar en la carcinogénesis de forma indirecta, por su papel en el control del peso.

La inflamación crónica se considera actualmente una de las características distintivas de la carcinogénesis[10]. La base molecular de este

proceso incluye factores endógenos, como factores de transcripción (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas y transductor de señal y activador de la transcripción 3), así como un grupo de las principales citocinas, como el factor de necrosis tumoral α y algunas interleucinas, especialmente interleucina-6 e interleucina-1β, así como la proteína C reactiva, una proteína de fase aguda cuya síntesis hepática es inducida por factor de necrosis tumoral α e interleucina-6[9]. Una revisión reciente[11] muestra que la actividad física reduce los niveles de algunos marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y la interleucina-6. Algunos estudios prospectivos también han sugerido que la actividad física puede estar asociada a menores niveles de marcadores de inflamación e inmunidad, como el fibrinógeno, moléculas de adhesión celular y el interferón γ[12].

Diversos mecanismos podrían explicar la relación entre la actividad física y el cáncer. Entre éstos se encuentran el posible efecto sobre las hormonas sexuales (por una reducción de los niveles de estrógenos y andrógenos), los factores relacionados con la resistencia insulínica (debido a los menores niveles circulantes de insulina y leptina) y la inflamación crónica (reducción de los niveles de marcadores de inflamación como la proteína C reactiva y diversas interleucinas). Estos mecanismos son compartidos con los posibles efectos hormonales y metabólicos de la dieta y la obesidad.

Los mecanismos descritos pueden justificar la asociación de tumores de fuerte componente hormonal, así como la mayoría de los asociados también a la obesidad. La actividad física podría, asimismo, actuar mediante mecanismos específicos para algunos tumores; por ejemplo, en relación con el cáncer de colon, la actividad física reduce las concentraciones de ácidos biliares y acelera el tránsito gastrointestinal, reduciendo la exposición de la mucosa colónica a potenciales cancerígenos[13]. Por otra parte, además de las tres vías metabólicas mencionadas, se han propuesto diversos mecanismos biológicos asociados a la actividad física que pueden influir en la carcinogénesis, incluyendo la mejora de la capacidad antioxidante endógena y los procesos de reparación del ADN[13].

ACTIVIDAD FÍSICA Y RIESGO DE CÁNCER

La primera revisión en profundidad sobre el posible efecto de la actividad física en la prevención del cáncer la realizó la *International Agency for Research on Cancer*[1]. Esta revisión concluyó que había evidencias suficientes para aceptar que había un efecto preventivo de la actividad física sobre los cánceres de colon y mama, mientras que para los tumores de endometrio y próstata la evidencia era limitada. Además, se concluía que el posible efecto beneficioso de la actividad física parece ser independiente del efecto del control del peso. Posteriormente, la segunda edición del informe del *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* (WCRF/AIRC)[14] y sus actualizaciones sucesivas[15-19] aportó las siguientes conclusiones respecto a la actividad física: hay evidencia convincente de una reducción del riesgo de cáncer de colon; hay evidencia probable de una reducción del riesgo de los tumores de mama (mujeres posmenopáusicas) y endometrio; evidencia limitada pero posible de una reducción del riesgo de los tumores del pulmón y mama (mujeres premenopáusicas); evidencia limitada que no permite alcanzar conclusiones para los tumores de páncreas y próstata. Conclusiones similares han ofrecido otras revisiones recientes sobre el papel de la asociación de actividad física y cáncer en general[6,13]. A continuación se analizarán de forma individualizada las principales evidencias respecto a las tres localizaciones tumorales en las que se acepta que la actividad física tiene un papel preventivo (colon, mama y endometrio) y se considerará de forma global el resto de

Tabla 15-1. Impacto de la actividad física en el riesgo de cáncer (porcentaje de la incidencia de cáncer atribuible a una actividad física insuficiente)

Grado de asociación	Varones	Mujeres	Global
Altamente probable			
• Colon	25 %[a]	31 %[a]	
• Mama (posmenopáusica)		32 %[a]	
• Endometrio		26 %[a]	
Posible			
• Pulmón			20-30 %
• Esófago (adenocarcinoma)			21 %
• Estómago			18 %
• Riñón			12 %

[a] Estimaciones para España[6].

tumores para los que hay evidencias recientes. Un resumen de las evidencias, la magnitud y el impacto de la actividad física en diversos tipos de tumores se recoge en la **tabla 15-1**.

Cáncer de colon

En conjunto hay un considerable número de estudios epidemiológicos de tipo prospectivo que muestran que la actividad física se asocia a un menor riesgo de cáncer de colon y recto, con una buena relación dosis-respuesta[6,14,16]. El efecto es patente para el colon, pero la asociación no es claramente significativa para el cáncer de recto. Asimismo, el efecto es más marcado en varones que en mujeres. Todos los tipos de actividad parecen tener efecto en la reducción de riesgo para el cáncer de colon. En cuanto a la actividad física total, un metaanálisis de diez estudios prospectivos recientes[16] estimó una reducción del 8 % del riesgo de cáncer de colon por cada 5 MET-h al día (3 % para el cáncer colorrectal). En cuanto a la actividad física en el tiempo libre, la práctica diaria de actividades recreativas durante 30 minutos se asoció a una reducción del 12 % del riesgo de cáncer de colon (11 % incluyendo el cáncer de recto). La comparación de los grupos con el nivel más alto de actividad física respecto al nivel más bajo estimó una reducción del riesgo de cáncer de colon del 20 % en varones y del 14 % en mujeres en un metaanálisis de diez estudios; en el mismo metaanálisis, la reducción del riesgo para el cáncer rectal no fue significativa[20]. La mayoría de los análisis y revisiones sugieren que para reducir de forma significativa el riesgo de cáncer de colon se necesita realizar una actividad física en el tiempo libre de nivel moderado durante 30 a 60 minutos diariamente. Basándose en las estimaciones del efecto de diferentes revisiones y la prevalencia de actividad física en la población, se ha estimado que en España aproximadamente el 25 % de los casos de cáncer de colon en los varones y el 31 % en las mujeres serían atribuibles a un nivel insuficiente de actividad física[6].

Cáncer de mama

Como para el cáncer de colon, hay gran abundancia de estudios prospectivos y retrospectivos, así como revisiones y metaanálisis que concluyen que la actividad física ejerce un efecto protector sobre el cáncer de mama[6,14,15]. A pesar de la consistencia en la evidencia tomada de forma general, hay cierta heterogeneidad en diversos aspectos, como el tipo de diseño de los estudios, la clase o modalidad de actividad física y las características del tumor. La diferencia más marcada se da para el estatus de la mujer respecto a la menopausia cuando se diagnostica el tumor. Aunque diversos estudios prospectivos in-

dican un posible efecto en los tumores de mama antes de la menopausia, éstos presentan ciertas inconsistencias y, por tanto, se considera que la evidencia correspondiente a esta asociación es limitada[14,15]. Sin embargo, en general se acepta que un nivel alto de actividad física ejerce un efecto protector del cáncer de mama posmenopáusico[6,15]. El efecto suele ser más marcado en los estudios de casos y controles que en los de cohorte, y en los tumores con receptores hormonales (estrógenos o progestágenos)[6,13]. Aunque parece haber una disminución del riesgo para todos los tipos de actividad física, la actividad realizada durante el tiempo libre es la única para la que se ha establecido una buena estimación de la dosis-respuesta, con una disminución significativa del 3 % por cada 7 MET-h por semana (cáncer posmenopáusico)[14,15]. De forma análoga al cáncer de colon, parece que para obtener una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama se requiere una actividad de intensidad moderada de entre 4 y 7 horas semanales. En la población española (mujeres) se estima que aproximadamente el 32 % de los casos de cáncer de mama pueden deberse a una actividad física inadecuada[6], incluyendo un 22 % por un nivel de actividad insuficiente (menos de 3.000 MET-min/semana) y un 10 % por un estilo de vida sedentario (menos de 600 MET-min/semana).

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos, así como revisiones y metaanálisis, concluyen que la actividad física ejerce un efecto protector sobre el cáncer de mama.

Cáncer de endometrio

Respecto al cáncer de endometrio, hay evidencias suficientes que indican que la actividad física ocupacional, la de tipo recreativo (actividad durante el tiempo libre) y la realizada como medio de transporte (andar, ir en bicicleta) están significativamente asociadas a un menor riesgo de padecer cáncer de endometrio[14,18]. Aunque los estudios disponibles, especialmente retrospectivos, no permiten establecer claramente la magnitud de la relación dosis-respuesta (cantidad de actividad en relación con la magnitud del riesgo), globalmente se estima que la reducción del riesgo en las mujeres activas respecto a las inactivas es de aproximadamente el 25-30 %[6,21]. Por otra parte, recientemente se ha considerado el efecto del sedentarismo; tomando como indicador de una conducta sedentaria el número de horas diarias sentada, se observa un incremento del riesgo con el número de horas que la mujer permanece sentada[21]. En España se ha estimado que aproximadamente el 26 % de los cánceres de endometrio podrían atribuirse a un nivel de actividad insuficiente y el 13 % a sedentarismo[6].

Otros tumores

En las diversas revisiones de consenso citadas[6,13,14], el único tumor para el que se considera que hay evidencia de una asociación con la actividad física, aunque ésta sea limitada, es el cáncer de pulmón. Hay numerosos estudios, con un predominio de tipo retrospectivo pero también algunos de cohorte, que indican una asociación inversa entre el riesgo de cáncer de pulmón y el nivel de actividad física, tanto de tipo ocupacional como recreativa, lo que sugiere una reducción global en un rango del 20-30 %[6,14]. Sin embargo, la ausencia de mecanismos plausibles y un insuficiente control de los posibles factores de confusión hacen que la evidencia sea considerada sólo como limitada. Una revisión posterior llega a las mismas conclusiones[22], mientras que un metaanálisis[23] sugiere una asociación inversa entre la actividad física de tipo recreativo y el cáncer de pulmón en los fumadores.

Respecto al cáncer de páncreas, se considera que su posible asociación con la actividad física es débil e inconsistente[17]. Un metaanálisis previo a esta revisión[24] había reportado un efecto protector que desaparecía cuando se ajustaba por los factores de confusión relevantes. A pesar de que algunos metaanálisis[25] sugieren un

posible efecto protector del cáncer de próstata, la revisión más amplia y reciente[19] concluye que las evidencias disponibles son insuficientes o inconsistentes para calificar la posible asociación entre actividad física y cáncer de próstata.

Por último, se han publicado recientemente una serie de metaanálisis para localizaciones tumorales que no habían sido consideradas previamente en revisiones de expertos. Se ha reportado una reducción del 21 % en el riesgo de adenocarcinoma de esófago, del 17 % en el adenocarcinoma gástrico localizado en el cardias y del 28 % en el distal comparando niveles altos y bajos de actividad física en general[26]. De forma similar, comparando niveles elevados en relación con niveles bajos de actividad física, se ha estimado una reducción del 12 % para el cáncer renal[27] y del 15 % para tumores de la vejiga urinaria[28], aunque en este último caso la asociación no se mantenía como significativa al restringir el análisis a los estudios prospectivos.

RECOMENDACIONES

Las Guías de la Sociedad Americana Contra el Cáncer[29] recomiendan que los adultos realicen al menos 150 minutos semanales de actividad física de intensidad moderada o 75 minutos semanales de actividad vigorosa (o una combinación de ambas), preferiblemente repartidos en varios días. Asimismo, recomienda limitar las conductas sedentarias como permanecer sentados, acostados o viendo la televisión.

Las recomendaciones del WCRF/AICR[14] son muy similares, aunque con ligeras variaciones: recomiendan hacer una actividad física moderada (por ejemplo, caminar a paso vivo u otra actividad equivalente) durante 30 minutos cada día, aunque el objetivo es incrementar progresivamente el nivel de actividad hasta llegar a una hora diaria, o bien mantener los 30 minutos pero con una actividad más vigorosa. Igualmente, recomienda limitar las conductas sedentarias.

RESUMEN

- Los principales tipos de actividad física son la actividad ocupacional (energía gastada en el trabajo), que puede o no incluir la de traslado (hacia o desde el lugar de trabajo); la actividad en el entorno doméstico (incluyendo las tareas domésticas y de jardinería), y la actividad durante el tiempo libre, que engloba tanto la de tipo recreativo (actividad no organizada como caminar o pasear en bicicleta), como la de carácter deportivo y la realizada en un gimnasio.
- El nivel de intensidad de la actividad se puede determinar mediante un parámetro específico, el MET, o equivalente metabólico. Expresa el gasto energético de las actividades físicas y se define como la relación de la tasa metabólica durante una actividad física específica con una tasa metabólica de referencia.
- Se han sugerido diversos mecanismos sobre la relación entre la actividad física y el cáncer, entre los que se encuentran el posible efecto sobre las hormonas sexuales, los factores relacionados con la resistencia insulínica y la inflamación crónica.
- Estos mecanismos son compartidos con los efectos hormonales y metabólicos de la dieta y la obesidad. Se ha sugerido que la actividad física actuaría sobre la carcinogénesis de forma indirecta; así, un bajo nivel de actividad, en combinación con una dieta inadecuada, llevaría a un desajuste del equilibrio energético que tendría como resultado un incremento de la adiposidad abdominal.
- Sin embargo, parece que la actividad física *per se* puede activar algunos de estos mecanismos independientemente de la obesidad.

- Hay evidencia convincente de que la actividad física reduce el riesgo de cáncer de colon; hay evidencia probable de una reducción del riesgo de los tumores de mama (mujeres posmenopáusicas) y endometrio; evidencia limitada pero posible de una reducción del riesgo de los tumores del pulmón y mama (mujeres premenopáusicas), y evidencia limitada que no permite alcanzar conclusiones para los tumores de páncreas y próstata.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Weigth control and physical activity. IARC handbooks of cancer prevention. Violume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2002.
2. Ainsworth BE, Haskell WL, Herrmann SD, Meckes N, Bassett DR Jr, Tudor-Locke C, et al. 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values. Med Sci Sports Exerc. 2011; 43: 1575-81.
3. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam TH, Stewart SM. Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. Int J Behav Nutr Phys Act. 2011; 8: 115.
4. Wareham NJ, Jakes RW, Rennie KL, Schuit J, Mitchell J, Hennings S, et al. Validity and repeatability of a simple index derived from the short physical activity questionnaire used in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. Public Health Nutr. 2003; 6: 407-13.
5. Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE). Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2011.
6. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. Eur J Cancer. 2010; 46: 2593-604.
7. González S, Lozano Ó, Ramírez A, Grijalba C. Physical activity levels among Colombian adults: inequalities by gender and socioeconomic status. Biomedica. 2014; 34: 447-59.
8. Rubinstein AL, Irazola VE, Calandrelli M, Elorriaga N, Gutiérrez L, Lanas F, et al. Multiple cardiometabolic risk factors in the Southern Cone of Latin America: A population-based study in Argentina, Chile, and Uruguay. Int J Cardiol. 2015; 183C: 82-8.
9. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. Nat Rev Cancer. 2008; 8: 205-11.
10. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature. 2008; 454: 436-44.
11. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. J Natl Cancer Inst. 2012; 104: 815-40.
12. Strohacker K, Wing RR, McCaffery JM. Contributions of body mass index and exercise habits on inflammatory markers: a cohort study of middle-aged adults living in the USA. BMJ Open. 2013; 3.
13. Clague J, Bernstein L. Physical activity and cancer. Curr Oncol Rep. 2012; 14: 550-8.
14. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
15. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. 2010.
16. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011.
17. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Pancreatic Cancer. 2012.
18. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013.
19. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Prostate Cancer. 2014.
20. Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T, et al; Colorectal Cancer, Lifestyle, Exercise And Research Group. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. Colorectal Dis. 2009; 11: 689-701.
21. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. Br J Cancer. 2010; 103: 933-8.
22. Koutsokera A, Kiagia M, Saif MW, Souliotis K, Syrigos KN. Nutrition habits, physical activity, and lung

cancer: an authoritative review. Clin Lung Cancer. 2013; 14: 342-50.
23. Buffart LM, Singh AS, van Loon EC, Vermeulen HI, Brug J, Chinapaw MJ. Physical activity and the risk of developing lung cancer among smokers: a meta-analysis. J Sci Med Sport. 2014; 17: 67-71.
24. O'Rorke MA, Cantwell MM, Cardwell CR, Mulholland HG, Murray LJ. Can physical activity modulate pancreatic cancer risk? A systematic review and meta-analysis. Int J Cancer. 2010; 126: 2957-68.
25. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W, et al. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2011; 60: 1029-44.
26. Behrens G, Jochem C, Keimling M, Ricci C, Schmid D, Leitzmann MF. The association between physical activity and gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. Eur J Epidemiol. 2014; 29: 151-70.
27. Behrens G, Leitzmann MF. The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2013; 108: 798-811.
28. Keimling M, Behrens G, Schmid D, Jochem C, Leitzmann MF. The association between physical activity and bladder cancer: systematic review and meta-analysis. Br J Cancer. 2014; 110: 1862-70.
29. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012; 62: 30-67.

16

Conclusiones y recomendaciones para prevenir el cáncer

C. A. González Svatetz

PREGUNTAS CLAVE

- **¿Qué conclusiones se pueden extraer, según la evidencia más actualizada, sobre los factores relacionados con la dieta que pueden aumentar el riesgo de cáncer?**
- **¿Qué conclusiones se pueden extraer, según la evidencia más actualizada, sobre los factores relacionados con la dieta que pueden reducir el riesgo de cáncer?**
- **¿Qué recomendaciones generales existen para prevenir el cáncer?**
- **¿Cuáles son las recomendaciones alimentarias para reducir el riesgo de cáncer?**
- **¿Qué evidencias existen sobre la utilidad de seguir estas recomendaciones?**

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta la evidencia científica actualmente existente, proveniente principalmente de revisiones sistemáticas recientes de estudios de cohorte y de estudios de tipo casos y controles, las evidencias de los estudios sobre potenciales mecanismos de acción de los componentes de los alimentos y los criterios de causalidad que se han descrito en los capítulos anteriores de este libro, se resumen las conclusiones en dos categorías o niveles: asociación considerada de alta probabilidad o asociaciones consideradas como posibles. Esta categoría de posible puede ser consecuencia de que coexisten resultados positivos con resultados negativos que no permiten una conclusión clara, o de que todavía las evidencias disponibles son insuficientes.

Los criterios utilizados para definir cada una de estas categorías son los siguientes:

Asociación de alta probabilidad:

- Evidencia proveniente de al menos dos estudios de cohorte.
- Evidencia proveniente de al menos cinco estudios de tipo casos y controles.
- Presencia de algún gradiente biológico de dosis y respuesta.
- Evidencia de plausibilidad sobre los potenciales mecanismos de acción provenientes de estudios experimentales (en seres humanos o animales).

Asociación considerada como posible:

- Evidencia de al menos dos estudios de cohorte o de al menos cuatro estudios de tipo casos y controles.
- Dirección del efecto generalmente consistente entre los estudios, aunque puede estar presente algún grado de heterogeneidad.

- Evidencia de plausibilidad sobre los potenciales mecanismos de acción provenientes de estudios experimentales (en humanos o animales).

Las recomendaciones que se formulan luego se basan en los factores alimentarios para los que existe una evidencia que se considera de alta probabilidad. Este criterio coincide con las recomendaciones de organismos de expertos internacionales como la *World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research* (WCRF/AICR) que establecen diversos grados de evidencia, pero proporcionan recomendaciones para los factores alimentarios para los que consideran que hay una evidencia convincente o probable de su asociación con el cáncer.

Existe una amplia evidencia sobre factores relacionados con la alimentación, la obesidad y la actividad física que demuestran que seguramente, probablemente o posiblemente aumentan o disminuyen el riesgo de cáncer.

Por otro lado, tal como se apuntó al inicio del capítulo 9, el objetivo de este libro no es realizar una revisión exhaustiva de todos los factores alimentarios que podrían tener, o no, alguna relación con el cáncer, y por ello no se han descrito todos los factores para los cuales la evidencia puede ser limitada o sugestiva de asociación.

En la **tabla 16-1** se muestran los factores relacionados con la alimentación, la obesidad y la actividad física para los cuales existe evidencia científica de que pueden aumentar el riesgo de cáncer con alta probabilidad o posiblemente y en la **tabla 16-2** aquéllos que, igualmente con alta probabilidad o posiblemente, pueden reducirlo.

RECOMENDACIONES GENERALES PARA PREVENIR EL CÁNCER

Como ya se ha comprobado a través de este libro, el cáncer es una enfermedad multicausal, asociada principalmente a hábitos de vida que pueden ser modificados, de modo que es mayormente prevenible. Sobre la base de la evidencia científica existente, se han desarrollado diversas recomendaciones para promover pautas saludables y evitar conductas y hábitos que incrementan el riesgo. La ocurrencia de un cáncer, es decir, el riesgo de tener un cáncer, se mide en términos de probabilidad. Seguir unos hábitos saludables no confiere una seguridad absoluta de evitar la aparición de un cáncer, pero reduce la probabilidad de tenerlo. Cuanto mayor sea la adherencia a pautas saludables, menor será la probabilidad de padecer cáncer.

Una de las recomendaciones más conocidas es el *European Code Against Cancer*[1], en su tercera versión, que contiene siete recomendaciones básicas:

1. No fume, y si no puede dejar de fumar no lo haga en presencia de no fumadores.
2. Evite la obesidad.
3. Haga actividad física cada día.
4. Incremente el consumo diario de frutas y verduras (al menos cinco porciones al día) y limite el consumo de grasa de origen animal.
5. Si bebe alcohol, limite su consumo a dos bebidas por día si es varón y a una al día si es mujer.
6. Debe evitar la exposición excesiva al sol y es específicamente importante proteger a los niños y adolescentes.
7. Aplica una regulación estricta para evitar la exposición a sustancias que se sabe que producen cáncer y propone la protección de las radiaciones.

Por otro lado, recomienda la participación en programas para prevenir la morbilidad y la mortalidad por cáncer:

8. Las mujeres desde los 25 años deben participar en programas de cribado de cáncer de útero.
9. Las mujeres desde los 50 años deben participar en el cribado de cáncer de mama.

Tabla 16-1. Factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo de cáncer, según el grado de probabilidad alta o posible

FACTORES	LOCALIZACIÓN TUMORAL										
	Cavidad oral, faringe y laringe	Esófago	Pulmón	Estómago	Páncreas	Hígado	Colon y recto	Mama	Cuello de útero	Próstata	Vejiga
Carnes rojas		Alta	Alta	Posible	Alta[a]		Alta				Posible
Carne procesada		Posible		Alta	Alta[a]		Alta				Posible
Grasas animales					Alta			Alta			
Lácteos-calcio										Alta	
Carne/pescado salado	Alta			Alta							
Mate	Posible	Posible									
Alcohol	Alta	Alta[b]		Alta	Posible	Alta	Alta	Alta			
Obesidad		Alta[c]		Alta[d]	Alta	Alta	Alta	Alta[e]		Posible[f]	
Índice glucémico								Posible			
Chile				Posible							
Fructosa					Alta						
Arsénico			Alta								Alta
NOC		Posible		Posible			Posible				
HPA				Posible	Posible		Posible				Posible
AH							Posible				Posible
Micotoxinas						Alta					
PCB								Posible			
Pesticidas								Posible			

a, sólo en varones; b, sólo en escamoso; c, sólo en adenocarcinoma; d, sólo en cardias; e, en posmenopáusicas; f, sólo en avanzados. AH, aminas heterocíclicas; HPA, hidrocarburos policíclicos aromáticos; NOC, compuestos nitrosos; PCB, policlorobifeniles.

Tabla 16-2. Factores alimentarios que pueden reducir el riesgo de cáncer, según el grado de alta probabilidad o posible

FACTORES	LOCALIZACIÓN TUMORAL										
	Cavidad oral, faringe y laringe	Esófago	Pulmón	Estómago	Páncreas	Hígado	Colon y recto	Mama	Cuello de útero	Próstata	Vejiga
Verduras	Alta	Posible	Posible	Posible		Alta	Alta	Posible	Posible		Posible
Frutas	Alta	Alta[a]	Alta	Alta			Alta	Alta	Posible		Posible
Cereales integrales							Alta				
Leche							Alta	Alta[b]			
Fibras				Posible			Alta	Alta			
Pescado-ω3			Posible			Alta	Posible	Posible			
Café	Posible					Alta					
Soja							Alta[c]	Alta			
Ajo/cebolla				Posible							
Tomate/licopeno				Posible						Posible	
Crucíferos				Alta			Posible	Posible			
Vitamina C	Posible	Posible	Alta	Alta			Posible		Posible		
Carotenoides	Posible	Posible	Alta	Posible			Posible	Alta	Posible		Posible
Vitamina E		Posible		Alta			Posible	Posible	Posible		Alta
Vitamina D							Posible	Alta			
Calcio							Alta	Posible			
Vitamina A				Posible				Posible	Posible		
Flavonoides			Alta			Posible		Posible			
Dieta mediterránea	Posible			Posible			Alta	Posible[d]		Posible	
Actividad fisica		Posible	Posible	Posible			Alta	Alta			

a, sólo en escamoso; b, con bajo contenido en grasa; c, sólo en mujeres; d, posmenopáusicas con receptores hormonales negativos.

10. Los varones y las mujeres desde los 50 años deben participar en programas de cribado de cáncer de colon y recto.
11. Participar en programas de vacunación contra la hepatitis B.

Lógicamente, el cumplimiento de estas medidas no depende sólo de la predisposición de la población, sino también de las condiciones sociales y de las políticas sanitarias de cada país, que condicionan los precios y la disponibilidad de alimentos saludables y de los programas de salud pública.

RECOMENDACIONES ALIMENTARIAS PARA REDUCIR EL RIESGO DE CÁNCER

Se trata de recomendaciones a la población sobre los alimentos cuya ingesta debe aumentar o disminuir para reducir la probabilidad de ocurrencia del cáncer. Dado, como hemos visto, que para cada tumor hay unas asociaciones más o menos específicas con determinados alimentos y nutrientes, es decir, no todos los alimentos y nutrientes actúan de igual forma sobre los diferentes tumores, es muy importante seguir globalmente unas pautas alimentarias saludables.

Diversos organismos e instituciones han desarrollado múltiples guías alimentarias con recomendaciones específicas sobre los alimentos saludables cuya ingesta se debe incrementar y sobre los alimentos que pueden ser perjudiciales y cuyo consumo se debe evitar o reducir.

En la mayoría de los países, incluidos los de Latinoamérica, las instituciones de salud pública han desarrollado guías o recomendaciones alimentarias. Entre las más antiguas y conocidas a nivel mundial están las Guías Alimentarias para los Estadounidenses (disponibles en www.Dietary Guidelines.gov y www.ChooseMyPlate.gov) que tienen una versión en lengua castellana, o las distintas variedades y adaptaciones de la Pirámide de la dieta mediterránea (Fundación Dieta Mediterránea, Barcelona), y las recomendaciones de la WCRF/AICR[2] (2007). Estas últimas, que han adquirido relevancia mundial, contienen ocho recomendaciones básicas más dos adicionales:

1. *Manténgase tan delgado como sea posible dentro de su rango normal de peso corporal.*
   Para una persona adulta, el índice de masa corporal debe estar entre 21 y 23, aunque hay variaciones de lo que es el rango normal en diferentes poblaciones. Se recomienda especialmente que los niños y adolescentes alcancen el rango normal de índice de masa corporal a los 21 años, así como evitar el sobrepeso y el incremento de la circunferencia de la cintura.
2. *Sea activo físicamente como parte de la vida diaria.*
   Una actividad física ligera es andar en bicicleta a velocidad moderada al menos 30 minutos cada día. Se recomienda especialmente limitar la vida sedentaria (por ejemplo, viendo en exceso la televisión).
3. *Limite el consumo de alimentos y bebidas que promueven el aumento de peso.*
   Se recomienda reducir especialmente el consumo de alimentos de alta densidad de energía (de más de 225 kcal/100 g) y evitar el consumo de bebidas azucaradas. Tener presente que una lata de gaseosa azucarada de 350 mL contiene aproximadamente 10 terrones de azúcar.
4. *Consuma alimentos mayormente de origen vegetal.*
   Se recomienda una ingesta diaria de al menos 600 g diarios (sin contar las patatas) de frutas y verdura.
   Consumir preferentemente cereales integrales y legumbres para obtener al menos una ingesta de fibra de 25 g al día. Para lograr esto es conveniente consumir frutas en el desayuno y de postre, comer distintos tipos de ensaladas y tomar verduras, cereales integrales y legumbres como platos principales o de acompañamiento.

5. *Limite el consumo de carne roja (vaca, cerdo y oveja) y evite el consumo de carne procesada.*
   El objetivo medio a nivel poblacional es no consumir más de 300 g de carne roja a la semana. La recomendación a nivel personal es no tomar más de 500 g a la semana.
   La carne procesada se refiere a la carne ahumada, salada o que contiene aditivos químicos para conservarla.
   Es aconsejable, además, consumir pescado o pollo en lugar de carne roja, evitar cocinar la carne roja a altas temperaturas (a la llama), no consumir la grasa visible de la carne y no usar grasa animal para cocinar.
6. *Limite el consumo de bebidas alcohólicas.*
   Si se consume alcohol, se recomienda limitar el consumo a dos bebidas (de unos 10-15 g de etanol) al día para los varones y de una bebida al día para las mujeres.
   La evidencia sobre el efecto del consumo de alcohol sobre el cáncer es que no hay una dosis que no tenga efecto; por ello, se debería recomendar evitar totalmente el consumo, aunque, dado que el consumo de bebidas alcohólicas reduce el riesgo de enfermedad coronaria, se recomienda un consumo bajo.
7. *Limite el consumo de sal y evite el consumo de cereales y legumbres fermentados que pueden contener aflatoxinas.*
   A nivel poblacional se recomienda un consumo de sal menor de 5 g (2 g de sodio) al día. Esta recomendación se relaciona con la indicación de no consumir alimentos conservados en sal.
8. *Los suplementos alimentarios no se recomiendan para la prevención del cáncer.*
   Se recomienda cubrir las necesidades del organismo de nutrientes, vitaminas y minerales a través de una dieta equilibrada y adecuada. Los suplementos podrían estar justificados en condiciones especiales de enfermedad o de imposibilidad de consumir una dieta adecuada.

Hay dos recomendaciones adicionales especiales:

9. *Para las madres que han tenido un hijo, alimentarlo exclusivamente con lactancia materna durante al menos 6 meses.*
10. *Para las personas que ya han tenido un cáncer, seguir las ocho recomendaciones para la prevención del cáncer.*

EVIDENCIAS SOBRE LA UTILIDAD DE ESTAS RECOMENDACIONES

En los últimos años se han publicado diversos estudios prospectivos que muestran el resultado beneficioso y bastante incontrastable de seguir las recomendaciones sobre hábitos de vida saludables. Son pruebas de estudios observacionales, aunque el hecho de que provengan de estudios de cohorte prospectivos, donde se clasificó a individuos sanos según sus hábitos y se midió el riesgo de cáncer 10 a 20 años después, constituye una evidencia muy importante.

En la cohorte europea *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) se evaluó la adhesión a la combinación de cinco hábitos saludables[3] que incluyen un peso normal, realización de actividad física, no fumar, consumo de alcohol limitado y seguir una dieta saludable en relación con el riesgo de desarrollar un cáncer de colon y de recto. Se observó que la adhesión a cada uno de estos cinco factores representaba una reducción del riesgo de padecer un cáncer tanto de colon como de recto. Por la adhesión a los cinco factores se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer de colon y recto del 37 % con una prueba de tendencia significativa, en comparación con los que no se adherían a ninguno. Por la adhesión a un solo factor la reducción del riesgo fue del 23 %.

En la misma cohorte EPIC, se evaluó el efecto de la adhesión a estos mismos cinco factores, asignando a la vez a cada factor cuatro categorías en grado de cumplimiento, sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas[4]. Se observó una reducción del 3 % de riesgo por cada punto de adhesión al índice. La reducción del riesgo fue del 26 % cuando se comparó la máxima categoría con la utilizada como inferior.

También en el estudio EPIC se evaluó el efecto de un estilo de vida saludable en relación con el cáncer gástrico[5]. Se utilizó un índice saludable constituido por el no consumo de alcohol, no fumar y la adhesión a un patrón de dieta mediterránea (y peso normal sólo para los tumores del cardias, potencialmente asociados a la obesidad). El índice saludable más alto frente al más bajo se asoció a una reducción significativa en el riesgo de cáncer gástrico del 51 % (del 77 % para los tumores del cardias y del 49 % para los que no son del cardias).

Se ha analizado también en la cohorte europea EPIC[6] la evaluación del seguimiento de las recomendaciones de la WCRF/AICR[2] descritas anteriormente, que incluyen recomendaciones sobre la alimentación, el consumo de alcohol, el peso, la actividad física y la lactancia materna en las mujeres. El índice resultante fue de 0 a 7 para las mujeres y de 0 a 6 para los varones. Se observó una reducción significativa del 5 % para todos los tumores, del 1 % para el cáncer de colon y recto y del 16 % para los tumores de estómago por un incremento de un punto en el índice. Se constató una reducción significativa del riesgo también para los tumores de mama, endometrio, pulmón, riñón, tubo digestivo alto, hígado y esófago. No, en cambio, para próstata, ovario, páncreas y vejiga. Es importante remarcar que la asociación significativa se mantuvo después de ir excluyendo alternativamente cada uno de estos componentes, incluso tras excluir el peso y la actividad física, lo que indica la importancia de la combinación de todos los componentes en la reducción del riesgo de cáncer.

Finalmente, en la cohorte de Estados Unidos de jubilados y retirados[7], con más de medio millón de participantes también, se ha evaluado el efecto de la adherencia a las recomendaciones para la prevención del cáncer de la *American Cancer Society*, consistentes básicamente en mantener un peso normal, realizar actividad física regular, no fumar, limitar el consumo de alcohol y unos hábitos dietéticos de un elevado consumo de frutas, verduras, granos enteros y bajo consumo de carne roja y procesada. La alta frente a la baja adherencia permitió una reducción del riesgo global de incidencia de cáncer del 10 % en los varones y del 19 % en las mujeres. La reducción del riesgo afectó significativamente a tumores de esófago, colon y recto, mama, riñón y en los varones a tumores de estómago, páncreas y pulmón, entre otros.

RESUMEN

- Existe una amplia evidencia sobre factores relacionados con la alimentación, la obesidad y la actividad física que demuestran que seguramente, probablemente o posiblemente aumentan o disminuyen el riesgo de cáncer.
- Teniendo en cuenta esa evidencia, diversos organismos e instituciones han desarrollado guías y recomendaciones de hábitos de vida saludables para prevenir el cáncer.
- El cumplimiento de estas recomendaciones no evita completamente la aparición de un cáncer, pero reduce la probabilidad de tenerlo.
- Asimismo, se han desarrollado múltiples guías alimentarias con recomendaciones específicas sobre los alimentos saludables cuya ingesta se debe incrementar y sobre los alimentos que pueden ser perjudiciales y cuyo consumo se debe evitar o reducir.
- Actualmente existen evidencias provenientes de estudios prospectivos que muestran que el cumplimiento de estas recomendaciones reduce el riesgo de ocurrencia de varias localizaciones tumorales, como el cáncer de colon y recto, estómago y mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003). Ann Oncol. 2003; 14: 973-1005.
2. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a Global perspective. Washington DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
3. Aleksandrova K, Pischon T, Jenab M, Bueno-de-Mesquita H, Fedirko V, Norat T, et al. Combined impact of healthy life style factors on colorectal cancer: a large European cohort study. BMC Med. 2014; 12: 168.
4. McKenzie F, Ferrari P, Freisling H, Chajès V, Rinaldi S, de Batlle J, et al. Healthy lifestyle and risk of breast cancer among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort study. Int J Cancer. 2015; 136: 2640-8.
5. Buckland G, Travier N, Huerta J, Bueno-de-Mesquita HA, Siersema P, Skeie G, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. Int J Cancer. 2015; 137: 598-606.
6. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, van Gils CH, Chan DS, Ferrari P, et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. Am J Clin Nutr. 2012; 96: 150-63.
7. Kabat GC, Matthews CE, Kamensky V, Hollenbeck AR, Rohan TE. Adherence to cancer prevention guidelines and cancer incidence, cancer mortality, and total mortality: a prospective cohort study. Am J Clin Nutr. 2015; 101: 558-69.

Índice analítico

Los números de página seguidos de f indican figura y los seguidos de t indican tabla.

A

Aceite(s), 27, 28
- de oliva, 28
- uso, 28
Ácido linoleico, 29
Ácido oleico, 28
Ácidos grasos, 21, 37
- monoinsaturados, 21, 37, 42t; *v. también* MUFA
- poliinsaturados, 21; *v. también* PUFA
- - ω-3, 37, 42t, 106, 111, 116
- - ω-6, 37, 42t
- requerimientos, 37
- saturados, 28, 37, 42t, 101
- - principales fuentes, 37
- *trans*, 29
Acrilamida, 27, 69
Aflatoxinas, 27, 63
Agua, 31
Alcohol, 84, 89, 102, 104
- patrones de consumo, 124
Alimentación, patrón, 19
Alimentos
- de origen animal, 20
- - conservación, métodos, 22
- - grupos, 24t
- - preparación, métodos, 22
- de origen vegetal, 25
- - conservación, métodos, 27
- - grupos, 25t
- - ingesta habitual, 25
- - preparación, métodos, 27
- que contienen carotenoides, 87, 93
- salados, 96
American Cancer Society, 155
- recomendaciones, 155
- - adherencia, 185
- - evidencia de la utilidad, 185
- - supervivientes, 155
Amilopectina, 46
Aminas heterocíclicas, 22, 70
Antioxidantes, 26, 113
Arsénico, 63, 91
Aves de corral, 21
Azúcar(es), 30
- y riesgo de cáncer, 133

B

Bebida(s)
- alcohólicas, 31, 84, 97, 109, 123
- - carcinogénesis, 124
- - mecanismos biológicos, 124
- - metabolismo, 124
- - y riesgo de cáncer, 123
- - - de cavidad oral, 125
- - - de colon y recto, 127
- - - de esófago, 126
- - - de estómago, 129
- - - de faringe, 125
- - - de hígado, 127
- - - incidencia, 129
- - - de laringe, 125
- - - de mama, 128
- - - mortalidad, 129
- - - otros tumores, 129
- - - recomendaciones, 130
- - - tipos de tumores, 125t
- - tipos, 123
- no alcohólicas, 133
- - y riesgo de cáncer, 133
- - - grado de evidencia, 138t
- azucaradas, 138
- - propiedades, 138
- - y riesgo de cáncer, 138

Bebida(s) *(cont.)*
- azucaradas, 138
- - y riesgo de cáncer, 138
- - - colon, 138
- - - páncreas, 138
- carbonatadas, 31
- destiladas, 123
- dulces, 30
- - colas, 30
- - con gas, 30
Beta-caroteno, 39, 42t, 92
- principales fuentes, 39

C

Café, 88, 103, 134
- propiedades, 134
- y riesgo de cáncer, 135
- - de cavidad oral, 136
- - de colon y recto, 136
- - de endometrio, 135
- - de faringe, 136
- - de hígado, 135
- - de laringe, 136
- - de mama, 135
- - de páncreas, 136
- - de próstata, 136
Calcio, 23, 41, 42t, 105, 110, 115
- ingesta recomendada, 41
Cáncer
- del aparato urinario, 117
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 118
- - - carne roja, 118
- - - carne procesada, 118
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 118
- - - carotenoides, 118
- - - frutas, 118
- - - retinol, 118
- - - verduras, 118
- - - vitamina C, 118
- - - vitamina E, 118
- y bebidas no alcohólicas, 133
- y bebidas azucaradas, 138
- en el Caribe, 16
- de cavidad oral, 11, 84
- de cavidad oral, faringe y laringe, 84
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 84
- - - alcohol, 84
- - - bebidas alcohólicas, 84
- - - pescado salado, 84
- - - mate, 85
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 85
- - - alimentos que contienen carotenoides, 87
- - - carotenoides, 87
- - - café, 87
- - - frutas, 85
- - - hortalizas, 86
- - - verduras, 86
- - - vitaminas, 87
- de colon, 14
- de colon y recto, 103
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 104
- - - alcohol, 104
- - - carnes rojas, 104
- - - derivados cárnicos, 104
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 104
- - - ácidos grasos ω-3, 106
- - - calcio, 105
- - - compuestos bioactivos, 107
- - - fibra dietética, 104
- - - frutas, 106
- - - lácteos, 105
- - - pescados, 105
- - - soya/soja, 106
- - - verduras, 106
- - - vitaminas, 107
- de cuello de útero, 14, 112
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 113
- - - síndrome metabólico, 113
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 113
- - - antioxidantes, 113
- - - frutas, 113
- - - verduras, 113
- - - vitaminas, 113
- definición, 1
- dieta, relación, 20
- de esófago, 12, 89
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 89
- - - alcohol, 89
- - - carne procesada, 89
- - - carne roja, 89
- - - mate, 90
- - - obesidad y sobrepeso, 89
- - factores alimentarios que pueden reducir el

riesgo, 90
- - - carotenoides, 90
- - - frutas, 90
- - - verduras, 90
- - - vitamina C, 90
- - - vitamina E, 90
- - tipo escamoso, 134
- en España, 15
- - incidencia, 15
- - mortalidad, 15
- de estómago, 13, 95
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 96
- - - alimentos salados, 96
- - - bebidas alcohólicas, 97
- - - carne roja, 96
- - - carnes procesadas, 96
- - - chile, 97
- - - obesidad, 97
- - - sal, 96
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 97
- - - carotenoides, 98
- - - fibra dietética, 98
- - - frutas, 98
- - - licopeno, 98
- - - retinol, 98
- - - tomate, 98
- - - verduras, 98
- - - verduras crucíferas, 97
- - - verduras del grupo *allium*, 97
- - - vitamina A, 98
- - - vitamina C, 99
- - - vitamina E, 99
- factores causales, 2
- - alimentación, 2, 3
- - estilo de vida, 2, 3
- - factores genéticos/hereditarios, 3
- - interacciones, 4
- - medio ambiente, 2
- de faringe, 11, 84
- de hígado, 13, 102
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 102
- - - alcohol, 102
- - - obesidad, 102
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 102
- - - café, 103
- - - frutas, 102
- - - pescado, 102
- - - verduras, 102
- importancia
- - en España, 7
- - en Latinoamérica, 7
- incidencia, 11
- influencia de la dieta, 151
- - pronóstico, 151
- - - cáncer de colon, 153
- - - cáncer de mama, 152
- - - cáncer de próstata, 154
- - recidiva, 151
- - supervivencia, 151
- de laringe, 11, 84
- - incidencia, 15
- - mortalidad, 15
- en Latinoamérica, 15
- de mama, 14, 108
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 108
- - - bebidas alcohólicas, 109
- - - carga glucémica, 109
- - - grasa animal, 108
- - - índice glucémico, 109
- - - obesidad, 109
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 109
- - - ácidos grasos ω-3, 111
- - - calcio, 110
- - - carotenoides, 111
- - - fibra dietética, 110
- - - flavonoides, 110
- - - frutas, 109
- - - lácteos, 109
- - - soya/soja, 110
- - - verduras, 110
- - - vitamina A, 111
- - - vitamina D, 110
- - - vitamina E, 111
- de páncreas, 13, 100
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 100
- - - ácidos grasos saturados, 101
- - - alcohol, 101
- - - carnes procesadas, 101
- - - carnes rojas, 100
- - - fructosa, 101
- - - obesidad, 100
- prevención, 179
- - asociación considerada como posible, 179
- - asociación de alta probabilidad, 179
- - conclusiones, 179

Cáncer *(Cont.)*
- prevención, 179
- - recomendaciones, 179
- - - *European Code Against Cancer*, 180
- de próstata, 14, 115
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 115
- - - calcio, 115
- - - obesidad y sobrepeso, 115
- - - productos lácteos, 115
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 115
- - - ácidos grasos ω-3, 116
- - - licopeno, 115
- - - pescado, 116
- - - selenio, 116
- - - vitamina E, 116
- de pulmón, 12, 91
- - factores alimentarios que pueden aumentar el riesgo, 91
- - - arsénico, 91
- - - beta-caroteno, 92
- - - carne, 92
- - - pescado, 92
- - factores alimentarios que pueden reducir el riesgo, 93
- - - alimentos que contienen carotenoides, 93
- - - carotenoides, 93
- - - flavonoides, 94
- - - frutas, 93
- - - vitamina C, 93
- - - vitaminas B, 94
- de recto, 14
- reducción de riesgo, 183
- - recomendaciones alimentarias, 183
- y suplementos vitamínicos, 120
- tipología, 11
- de vejiga, 15
Cáncer y nutrición, 75
- asociación(es), 75
- - causal, 76
- - estadísticas, 76
- - fuerza, 76
- ausencia de distorsiones metodológicas, 77
- ausencia de explicaciones alternativas, 77
- causalidad, 75
- - criterios, 76, 77f
- - grados de evidencia, 78
- consistencia de los resultados, 77
- dosis-respuesta o gradiente biológico, 76
- plausibilidad biológica, 77
- relación temporal, 76
Carga glucémica, 45, 109
- de los alimentos, 47t
- concepto, 49
- estrategias de reducción, 50
Carne(s), 20, 24t, 92
- aves, 21, 24t
- blancas, 20
- consumo mundial, 20
- procesadas, 22, 89, 96, 101, 118
- rojas, 20, 24t, 89, 96, 100, 104, 118
Carotenoides, 26, 39, 87, 93, 98, 111, 118
Células tumorales, 1
- capacidades adquiridas, 1
Cereal(es), 25t, 27
- derivados, 25t
Cerveza, 31, 123
Chile, 97
Cloruro de sodio, 30
Cocción, 22
- altas temperaturas, 22
Colas, 30
Compuestos
- bioactivos, 107
- N-nitrosos, 67
- organoclorados, 64
Cuestionarios alimentarios, 79
- errores de medida, 80
- - al azar, 80
- - sistemáticos, 80
- limitaciones, 79
- tipos, 79
- validez, 80
Curcumina, 42
Curry, 42

D

Derivados cárnicos, 104
Dieta
- carcinogénesis, 5f
- marcadores biológicos, 81
- patrones, 53
- - definidos por evidencias previas, 55
- - derivados de los datos estadísticos, 54
- - - análisis factorial, 54
- - - análisis por grupos, 54
- potenciales carcinógenos, 61
Dieta mediterránea, 55
- índice de adherencia, 56, 57f, 145
- - limitaciones, 58

- - ventajas, 58
- patrón, 55
- - tendencias en la adhesión, 59
- pirámide, 56f
- y prevención del cáncer, 141
- - estudios etiológicos, 145
- - estudios transversales, 144
- - evidencia epidemiológica, 143
- - mecanismos biológicos, 141, 142t
- y riesgo de cáncer, 146
- - de cabeza y cuello, 148
- - de colon y recto, 147
- - de estómago, 148
- - de mama, 146
- - de próstata, 148
Dieta saludable, índices, 55
Dioxinas, 64

E

Epigalocatequin-3-galato, 42
Estudios, 78
- de casos y controles, 78
- de cohorte, 79
- ecológicos, 79
- de intervención, 78
- tipos, 78f
- transversales, 79
European Code Against Cancer, 180

F

Fibra, 27, 110
- dietética, 36, 42t, 98, 104
- ingesta recomendada, 37
- mecanismos de acción, 36
- principales fuentes, 37
Fitoestrógenos, 40
Flavonoides, 26, 41, 94, 110
Fructosa, 30, 101
Frutas, 25t, 85, 90, 93, 98, 102, 106, 109, 113, 118
Frutos secos, 25t, 26

G

Gelatinización, grado, 46
Glucemia, 45
Glúcidos, 46
- propiedades, 46
Glucógeno, 45
Glucosa, 30
Grasa animal, 108
Grasas, 27
Guías Alimentarias para los Estadounidenses, 183

H

Hidratos de carbono, 30, 45
- simples, 30
Hidrocarburos aromáticos policíclicos, 23, 66
Hierro *hem*, 21
Hierro no *hem*, 21
Hortalizas, 25t, 86
Huevos, 24t

I

Índice glucémico, 45, 109; *v. también* Índice glicémico
- de los alimentos, 47t
- concepto, 45
- estrategias de reducción, 50
- importancia y utilidad, 49
Infusiones, 31
Isoflavonas, 40, 42t

L

Lactosa, 23, 30
Leche, 23, 24t
- de oveja, 23
- de vaca, 23
Legumbres, 25t, 26
Licopeno, 39, 98, 115
Licores, 123
Lignanos, 40, 42t

M

Malnutrición, 36
Maltosa, 30
Marcadores biológicos, 81
Mate, 31, 85, 90
- propiedades, 133
- y riesgo de cáncer, 134
Micotoxinas, 62
Micronutrientes, 35
- ingesta, 35
- - en Europa, 35
- - en Latinoamérica, 36
Minerales, 40
MUFA, 21; *v. también* Ácidos grasos monoinsaturados

N

Nitratos, 22, 67
Nitritos, 22, 67
Nitrosación endógena, 68
Nitrosaminas, 22, 67
Nutrientes, 35

Nutrientes, 35 *(Cont.)*
- fuentes alimentarias, 42t
Nutrigenética, 4
Nutrigenómica, 4

O

Obesidad, 89, 97, 100, 102, 115
ω-3, 21, 37, 42t, 106, 111, 116
- principales fuentes, 37
ω-6, 29, 37, 42t
Oolong, 136

P

Pescado(s), 21, 24t, 92, 102, 106, 116
- azules, 21; *v. también* grasos
- blancos, 22; *v. también* magros
- grasos, 21; *v. también* azules
- magros, 22; *v. también* blancos
- salado, 84
Pesticidas organoclorados, 66
Policlorobifenilos, 65
Polifenoles, 26, 28, 41, 42
- en los vegetales, 41
- de la dieta, 61, 62t
Productos lácteos, 23, 24t, 105, 109, 115
PUFA, 21; *v. también* Ácidos grasos poliinsaturados

Q

Queso(s), 24t

R

Respuesta glucémica, 46
- factores, 46
Resveratrol, 42
Retinol, 39, 96, 118

S

Sacarosa, 30
Saciedad, sensación, 49
Sal, 30, 96
Selenio, 40, 42t, 116
Síndrome metabólico, 113
Sobrepeso, 89, 115
Soya/soja, 40, 106, 110
Supervivencia relativa, 151

T

Té, 136
- azul, 136; *v. también* Oolong
- negro, 136
- propiedades, 136
- y riesgo de cáncer, 136
- - de colon, 137
- - de esófago, 137
- - de estómago, 137
- - de mama, 137
- - de vejiga, 137
- verde, 42, 136
Tomate, 98
Tubérculos, 27

V

Verduras, 86, 90, 98, 102, 106, 110, 113, 118
- crucíferas, 97
- del grupo *allium*, 97
Vino, 31, 123
Vitamina A, 28, 39, 42t, 98, 111
Vitamina C, 26, 28, 42t, 93, 99, 118
- ingesta recomendada, 39
Vitamina D, 23, 110
Vitamina E, 26, 28, 39, 42t, 99, 111, 116, 118
- ingesta recomendada, 39
Vitaminas, 87, 107, 113
- antioxidantes, 38, 42t
Vitaminas del grupo B, 94

W

WCRF/AICR, 100
- informe, actualización, 100, 101, 104, 105, 116, 146
- recomendaciones, 180, 183
- - evidencia de la utilidad, 184
- - seguimiento, 185
- - supervivientes, 154
Whisky, 31
World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 100; *v. también* WCRF/AICR

Y

Yogur, 24t

Z

Zumo(s), 31
- de frutas, 31