

4.10 Colon, recto

El cáncer de colon y recto es el cuarto cáncer más común en términos de incidencia y causa de muerte por cáncer en todo el mundo. En 1996, se estimó que se produjeron 875.000 nuevos casos, lo que constituye el 8,5% de todos los nuevos casos de cáncer.

En general, la incidencia y mortalidad por este cáncer son crecientes, sobre todo en el mundo desarrollado y en zonas urbanas de los países en desarrollo. El cáncer colorrectal es uno de los dos cánceres principales, y se acepta comúnmente que su riesgo puede modificarse fundamentalmente por medio de los alimentos y la nutrición.

El panel ha llegado a las conclusiones siguientes:

Las pruebas de que las dietas con elevado contenido en hortalizas disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal son convincentes. Las pruebas de que la

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCERES COLORRECTALES			
A juicio del panel, los constituyentes alimentarios y factores relacionados, los alimentos y bebidas, y los métodos de procesamiento de alimentos enumerados en este cuadro modifican el riesgo de los cánceres de colon y recto, o no tienen relación con ellos. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.			
PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente	Actividad física ^b Hortalizas ^a		
Probable			Carnes rojas Alcohol
Possible	Polisacáridos sin almidón/fibra Féculas Carotenoides	Calcio Selenio Pescado	Masa corporal elevada ^b Mayor talla en adultos Comer con frecuencia Azúcar Grasa total Grasa animal/grasas saturadas Carnes procesadas Huevos Carne muy cocinada
Insuficiente	Almidones resistentes Vitamina C Vitamina D Vitamina E Folatos Metionina Cereales Café		Hierro
Para una explicación de los términos utilizados en la matriz, véase el capítulo 3			
^a No frutas: véase el texto			
^b Solamente colon			

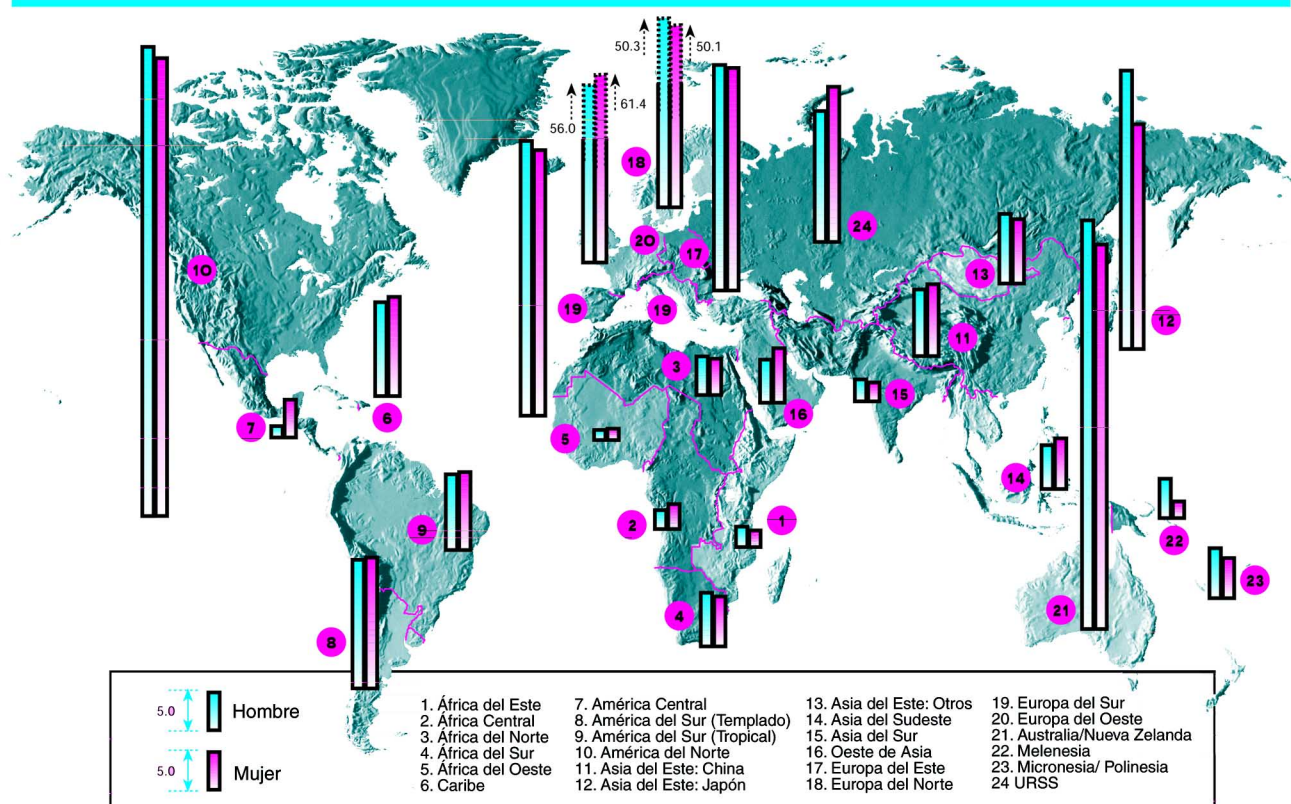
actividad física regular disminuye el riesgo de cáncer colorrectal también son convincentes. El alcohol y el consumo de dietas ricas en carnes rojas probablemente aumenten el riesgo de este cáncer.

El panel señala que una cantidad sustancial de factores alimentarios y relacionados con la dieta, posiblemente modifique el riesgo de cáncer colorrectal. Estas son dietas ricas en alimentos feculentos, polisacáridos sin almidón (fibras) y carotenoides, todos presentes en alimentos de origen vegetal, los cuales posiblemente disminuyan el riesgo. La obesidad, la mayor talla en el adulto, las comidas más frecuentes, y las dietas con elevado contenido de azúcar, grasa total y grasas saturadas, huevos y carnes procesadas, todos posiblemente aumenten el riesgo.

Las causas no alimentarias establecidas de cáncer colorrectal incluyen la predisposición genética, la colitis ulcerativa, la infección por *Schistosoma sinensis* y el hábito de fumar. La aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos disminuyen el riesgo.

Las formas más efectivas de prevenir el cáncer colorrectal son el consumo de dietas ricas en hortalizas y la actividad física regular, así como el bajo consumo de carnes rojas y procesadas. Otros medios de prevenir este cáncer son mantener el peso corporal dentro de los niveles recomendados a lo largo de toda la vida, y consumir dietas con alto contenido en polisacáridos sin almidón, almidones y carotenoides y bajas en azúcar, grasas y huevos.

CÁNCER COLORRECTAL tasas estimadas de incidencia del cáncer por sexo y área



INTRODUCCIÓN

Los cánceres de colon y recto tienen diferente distribución de acuerdo con el sexo; la incidencia esencialmente es similar entre los sexos para el cáncer de colon, y existe predominancia masculina para el cáncer de recto. Aproximadamente el 98% de los tumores malignos de colon y recto son adenocarcinomas. Hasta hace poco, la mitad de los cánceres colorrectales se producían en el recto y en la zona rectosigmoidea, un cuarto en el colon sigmoide, y el cuarto restante se distribuía igualmente entre el ciego y el colon ascendente, transversal y descendente. Sin embargo, la dominancia del lado izquierdo parece estar disminuyendo, y los tumores rectales en la actualidad representan alrededor del 27%, mientras que casi el 50% se producen cerca del ángulo esplénico. Casi tres cuartas partes de los pacientes con carcinoma primario tienen asociados adenomas benignos.

Aunque los cánceres de colon y recto difieren algo en su epidemiología descriptiva, los datos publicados no sugieren que haya diferencias sustanciales en los factores alimentarios de riesgo entre estas dos localizaciones de cáncer. Por ello, en este capítulo se revisan juntos.

Análogamente, existen algunas diferencias en la epidemiología descriptiva de los cánceres que aparecen en varios subsitios del colon (mayores proporciones de tumores proximales en mujeres y en países de bajo riesgo, aumento reciente en tumores del lado derecho en países desarrollados) (Correa y Haenszel, 1978; McMichael y Potter, 1985; Muir y cols., 1987; Parkin y cols., 1992). Sin embargo, solo hay datos limitados que indican que los factores de riesgo alimentarios pueden diferir en los diferentes subsitios del colon. Cuando son sugestivos, estos datos se incluyen en la revisión.

RECUADRO 4.10.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL

Los siguientes factores aumentan el riesgo de cáncer colorrectal:

- Herencia de mutaciones en genes específicos, incluidos los genes APC y el gen reparador de una secuencia no pareada del ADN relacionado con el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis
- Colitis ulcerativa
- Infestaciones: *Schistosoma sinensis*
- Hábito de fumar (aumenta el riesgo de adenomas colorrectales y posiblemente de cáncer)

Los siguientes factores disminuyen el riesgo de cáncer colorrectal:

- Aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos

Los adenocarcinomas son el centro de esta revisión, ya que representan más del 90% de los cánceres que aparecen en el intestino grueso. Los estudios que se refieren a los pólipos adenomatosos de colon, lesiones neoplásicas benignas aceptadas ampliamente como precursores de la mayoría de los cánceres colorrectales, se incluyen también cuando añaden peso a las pruebas para una asociación con el cáncer colorrectal.

Aunque el hábito de fumar usualmente no se ha considerado factor de riesgo para el cáncer colorrectal, se ha asociado consistentemente con los pólipos adenomatosos. No obstante, un estudio ha sugerido que el hábito de fumar en el pasado lejano se asociaba con cáncer colorrectal, mientras que el hábito de fumar reciente no lo estaba (Giovanucci y cols., 1994). Los datos sugieren también que el uso prolongado de aspirina u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y, posiblemente, el uso de estrógenos en la terapia de reemplazo en la menopausia pueden ejercer un efecto protector contra los pólipos adenomatosos y el cáncer colorrectal (Greenberg y Baron, 1993; Potter, 1995).

Otros factores de riesgo no alimentarios de importancia son la colitis ulcerativa y la infestación con *Schistosoma sinensis* (particularmente importante como causa de cáncer rectal en China). Se conoce desde hace mucho tiempo que el cáncer de colon aparece con más frecuencia en algunas familias (Macklin, 1969) y que hay varios síndromes genéticos raros que transmiten un riesgo excesivo de cáncer de colon (Gardner, 1951; Veale, 1965; Utsonomya y Lynch, 1990).

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de colon y recto es el cuarto cáncer más común en el mundo. En 1996, se estimó que se diagnosticaron 875.000 nuevos casos en el mundo (OMS, 1997), lo que constituye el 8,5% de todos los nuevos cánceres.

Las zonas de alto riesgo incluyen América del Norte, Europa y Australasia. El mundo desarrollado tiene más del 63% (555.000 casos) de la incidencia global total. América Central y América del Sur, Asia y África son zonas de baja incidencia de riesgo. En la actualidad, la incidencia está aumentando en zonas de riesgo que previamente fueron bajas.

La incidencia de cáncer de colon tiene un promedio similar para hombres y mujeres. Sin embargo, el cáncer de recto es más común en hombres que en mujeres, con un 20-50% de incidencia superior.

Estudios de tendencias migratorias y temporales sugieren que los cánceres de colon y recto están determinados fundamentalmente por exposiciones ambientales. Las tasas de este cáncer en personas que emi-

RECUADRO 4.10.2 DIETA Y CÁNCER COLORRECTAL: POSIBLES MECANISMOS

Se han propuesto modelos biológicos a niveles bioquímico y genético para el cáncer colorrectal. Estos modelos aportan una estructura útil para comprender el papel de los factores alimentarios en la carcinogénesis colorrectal y, llegado el momento, en el control y prevención de la enfermedad (Potter, 1992; Greenwald y cols., 1995).

Las células diana de la carcinogénesis del colon son las células epiteliales de las criptas del colon. Así, se ha puesto especial atención en la transición desde la célula normal a la célula maligna y de la mucosa de colon macroscópicamente normal pasando por los pólipos adenomatosos hasta el cáncer. La secuencia adenoma/carcinoma, como lo propusieron originalmente Hill, Morson y sus colegas (Hill y cols., 1974) es hoy en día la descripción aceptada universalmente de este proceso y lo que hace que los estudios quimopreventivos o de intervenciones alimentarias en individuos de "alto riesgo" con pólipos sean un atractivo sustituto de los prolongados ensayos de prevención del cáncer en sujetos sanos.

La proliferación celular es, generalmente, un importante factor en la carcinogénesis, y la proliferación de la mucosa rectal se ha utilizado como medida del resultado para pruebas rápidas del potencial anticarcinogénico de agentes alimentarios específicos (Lipkin, 1988). Se ha propuesto una forma intermedia de evaluar los resultados —la cripta aberrante o microadenoma (Bird, 1987)—; esta se ha usado en estudios con animales (Corpet y cols., 1990, pero no está claro si es apropiada en humanos).

Vogelstein y sus colegas (Baker y cols., 1989; Vogelstein y cols., 1989; Fearon y cols., 1990; Fearon y Vogelstein, 1990; Kinzler y cols., 1991) han aportado la base molecular de la secuencia adenoma/carcinoma al describir el complejo proceso de múltiples pasos por el cual las células acumulan las alteraciones en múltiples genes que son los que controlan el crecimiento y la diferenciación celular, y que producen el fenotipo neoplásico. Aún hay pocos datos que vinculen la dieta con estos eventos genéticos acumulativos que llevan a la neoplasia. Diferentes carcinógenos específicos que se encuentran en los alimentos cocinados, particularmente las aminas heterocíclicas producidas cuando se cocina la carne a temperaturas elevadas por períodos de tiempo prolongado pueden interactuar con genes específicos importantes, entre los que están el *APC* y *K-ras*, mutaciones que al parecer ocurren tempranamente en el cáncer colorrectal. Las deficiencias crónicas de folatos y metionina pueden producir la alteración en la metilación del ADN, la cual se observa tempranamente en este proceso. Weinstein y sus colegas han propuesto que la grasa de la dieta es fuente de diacilgliceroles en el colon, los cuales imitan y amplifican las señales de replicación celular (Guillem y Weinstein, 1990).

En el colon puede aparecer un índice elevado de proliferación como resultado del daño de la mucosa (Kolonel y Le Marchand, 1986), o simplemente como resultado del alto consumo de alimentos (Potter, 1992). Esa proliferación compensadora de las células del epitelio del colon puede aumentar las posibilidades de que

se produzcan mutaciones que no se reparen, lo que hace que aparezcan clones anormales.

La dieta podría afectar a este modelo de varias maneras. Las dietas con alto contenido en grasas y colesterol pueden elevar el riesgo aumentando la producción de ácidos biliares y la concentración de ácidos grasos libres en la luz intestinal. Las fibras alimentarias pueden disminuir el riesgo uniéndose a los ácidos biliares, o aumentando la cantidad de heces y, de esta forma, diluyendo los carcinógenos. La fermentación bacteriana de fibras solubles y almidones resistentes puede ser protectora al aumentar el volumen, disminuir el pH (reduciendo la conversión de ácidos biliares primarios a secundarios, que son más tóxicos) y produciendo ácidos grasos de cadena corta que pueden ser directamente anticarcinogénicos (Cummings, 1983), quizás a través de la inducción de la muerte celular programada (apoptosis) (Hague y cols., 1995). Los iones de calcio en la luz intestinal podrían reducir el efecto promotor potencial de los ácidos grasos libres y biliares convirtiéndolos en jabones insolubles de calcio (Wargovich y cols., 1983). Además, el calcio puede reducir directamente la proliferación celular (Newark y cols., 1984) e influir en la zona de proliferación (Bostick y cols., 1995). Las hortalizas pueden ejercer protección al proporcionarle al colon fibras fermentables, así como cierto número de compuestos anticarcinogénicos, como los carotenoides, la vitamina C, el ácido fólico, los organosulfuros, los isotiocianatos, los inhibidores de proteasas, etcétera.

gran de países de bajo riesgo hacia países de alto riesgo tienden a incrementarse, acercándose a las tasas del país huésped en una o dos generaciones, o incluso en la propia generación que emigró.

El índice de supervivencia a los cinco años generalmente se encuentra entre el 50 y el 60%. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer colorrectal se estimó en 510.000 personas, el 7,2% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGÉNESIS

El primer modelo de patogénesis del cáncer colorrectal $\frac{3}{4}$ la hipótesis adenoma-carcinoma (Hill y cols., 1974) $\frac{3}{4}$ hoy día está ampliamente aceptado. Propone que la lesión colorrectal inicial surge como un pólipo adenomatoso benigno que posteriormente sufre desorganización del fenotipo celular y tisular. También se han

propuesto algunas etapas tempranas del proceso: hiperproliferación en las células superiores de la cripta, lo que lleva a la formación de focos de criptas aberrantes y microadenomas (Bird y cols. 1987).

Vogelstein y sus colaboradores (Baker y cols., 1989; Vogelstein y cols., 1989; Fearon y cols., 1990; Fearon y Vogelstein, 1990; Kinzler y cols., 1991) han aportado una base molecular para la secuencia adenoma/carcinoma al describir los múltiples pasos del complejo proceso en el que se acumulan alteraciones celulares producidas en múltiples genes que controlan el crecimiento y la diferenciación celular, lo que produce el fenotipo neoplásico.

Aunque este proceso es el resultado de cambios acumulados y no de cambios secuenciales ordenados, de tipo genético somático y epigenéticos, la mutación o pérdida del gen *APC* (un gen supresor de tumor); la mutación del *K-ras* (protooncogén) y la desorganiza-

ción generalizada de la metilación del ADN son eventos del proceso que ocurren tempranamente, mientras que la pérdida del *p53* (un gen supresor de tumor) usualmente es un acontecimiento tardío.

Hay dos síndromes genéticos diferentes que producen un marcado aumento del riesgo de cáncer colorrectal. La poliposis adenomatosa familiar, llamada también poliposis adenomatosa coli (Veale, 1965), se caracteriza por el desarrollo, en algún momento a partir de la infancia, de múltiples adenomas de colon, que van desde pocos pólipos a varios miles. El síndrome posee un riesgo casi del 100% de adenocarcinoma de colon, pero es causa de solo una pequeña proporción de casos de este cáncer.

La localización del gen de la poliposis adenomatosa familiar fue realizada de manera independiente por Leppert y cols. (1987) y Bodmer y cols. (1987); la cartografía del gen se realizó en el cromosoma 5q. Hoy en día, ya se conoce la secuencia de este importante gen y se han descrito una variedad de mutaciones de la línea germinal en individuos con poliposis familiar y síndrome de Gardner (Leppert y cols., 1987; Nishiso y cols., 1991; Groden y cols., 1991; Kinzler y cols., 1991; Joslyn y cols., 1991).

La otra forma de cáncer de colon que aparece en familias es el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (Lynch y Lynch, 1985). En el examen físico, este síndrome no se diferencia fácilmente de la poliposis “esporádica” y del cáncer (no hay tendencia a poliposis extensiva), pero suele tener un debut temprano y supone un patrón propio de otros cánceres -incluidos el de endometrio, tracto urinario, estómago y sistema biliar (Lynch y cols., 1989). El cáncer colorrectal hereditario sin poliposis es más común que la poliposis adenomatosa familiar.

Ahora se sabe que los genes responsables son los genes reparadores del ADN no pareado: *MSH2*; *MLH1*; *PMS1*; *PMS2* (Aaltonen y cols., 1991; Peltomaki y cols., 1993; Thibideau y cols., 1993; Papadopoulos y cols., 1994). Parece posible que en este grupo de pacientes prevalezcan los mismos factores de riesgo ambientales para este cáncer que en la población general; sin embargo, estos individuos son incapaces de reparar los daños del ADN con la misma fidelidad con que lo hacen los que tienen estos genes intactos.

CRITERIOS DE OTROS INFORMES

La dieta se ha considerado desde hace tiempo como una influencia ambiental de importancia para el cáncer colorrectal. El informe de la Academia Nacional de

Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), planteó que la grasa y las fibras alimentarias estaban involucradas como factores causales y protectores, respectivamente. El alcohol, y en particular la cerveza, se ha visto también que aumenta el riesgo de cáncer rectal. En el siguiente informe de la NAS, *Diet and Health*, el consumo de grasas saturadas y de carnes rojas, las cuales son difíciles de diferenciar de la grasa total en las dietas occidentales, ha sido considerado también como factor de riesgo, y el consumo de frutas y hortalizas (altamente correlacionados con el consumo de fibras en la dieta) como factor protector (NAS, 1989).

El informe de la OMS, *Diet, Food, and the Prevention of Chronic Diseases* (OMS, 1990), concluyó que “parece haber una asociación” entre el aumento del riesgo de cáncer de colon y recto y “el consumo elevado de grasas (particularmente grasas saturadas) y el bajo consumo de hortalizas”; y que no se pudo aclarar si el efecto protector que se evidenció para la fibra alimentaria podría deberse a otros constituyentes de los alimentos. El informe señala también que el consumo de cerveza puede aumentar el riesgo de cáncer rectal.

REVISIÓN

4.10.1 CONSTITUYENTES ALIMENTARIOS

4.10.1.1 Energía y factores relacionados

Consumo de energía

Es difícil distinguir entre el consumo de energía, y el de grasas (constituyente que más energía aporta en la dieta) cuando se estudia su relación con la enfermedad. Sin embargo, cuatro estudios de cohortes y numerosos estudios de casos y controles han intentado determinar si existe asociación entre el consumo de energía y el riesgo de cáncer colorrectal.

De los cuatro estudios de cohortes, dos realizados en los Estados Unidos no encontraron relación entre el consumo total de energía y el riesgo de cáncer colorrectal (Willett y cols., 1990; Giovannucci y cols., 1994). Uno, llevado a cabo en los Países Bajos, indicó que los mayores niveles de consumo de energía total mostraban asociación protectora con el cáncer de colon. Sin embargo, como los riesgos relativos (hombres $RR = 0,72$; mujeres $RR = 0,75$) no fueron estadísticamente significativos, se concluyó que el consumo total de energía tenía poca asociación con el riesgo de cáncer de colon (Goldbohm y cols., 1994). Otro estudio prospectivo de una cohorte de mujeres en Iowa (EUA) encontró que el riesgo de cáncer de colon des-

cendía con el aumento del consumo de energía. Luego de realizar un análisis multivariado de ajuste, los autores informaron un riesgo relativo de 0,6 (0,4-0,9, p para la tendencia = 0,05) (Bostick y cols., 1994).

En contraste, muchos estudios de casos y controles que examinaron el consumo total de energía (Potter y McMichael, 1986; Lyon y cols., 1987; Graham y cols., 1988; Benito y cols., 1990; Freudenheim y cols., 1990; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Whittemore y cols., 1990; Peters y cols., 1992) han encontrado que los casos informaron mayor consumo calórico que los controles, lo que sugiere una asociación entre el consumo energético elevado y el aumento del riesgo de cáncer colorrectal. Esto tiende a crear confusión, pues las pruebas han indicado una importante asociación protectora con la actividad física, lo que nos lleva a esperar que la reducción del consumo de alimentos se encuentre entre los factores que hacen que se desarrolle posteriormente el cáncer de colon. Por ello, se ha sugerido que un sesgo metodológico, debido a alguna combinación de participación selectiva o el recuento de dietas pasadas, haya afectado a la interrelación con el consumo de energía en muchos de los estudios de casos y controles.

Un extenso estudio multicéntrico de casos y controles efectuado en los Estados Unidos observó un aumento del riesgo asociado con el consumo elevado de energía, solo en personas con bajos promedios de actividad física enérgica durante toda la vida y masa corporal elevada. La asociación se vio casi exclusivamente en hombres (Slattery y cols., 1997). (Véase más adelante bajo Masa Corporal Elevada y Actividad Física.)

Es posible que el consumo total de energía tenga una relación compleja con el riesgo de cáncer colorrectal, pero su efecto puede ser dependiente de los niveles de obesidad y actividad física. Cualquiera sea la razón, los datos sobre consumo de energía y cáncer colorrectal son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Frecuencia de ingestión de alimentos

En un estudio de casos y controles realizado en Australia (Potter y McMichael, 1986) se propuso primero una asociación entre la frecuencia del consumo de alimentos y el riesgo de cáncer de colon. Comer incrementa el flujo de ácidos biliares, los que se sospecha son carcinogénicos para el colon, y estimula el reflejo gastroileal, lo que hace que el contenido del intestino delgado entre en el colon derecho. Debido a estos efectos, es plausible que la frecuencia de ingestión de alimentos sea un factor de riesgo para el cáncer colorrectal. Posteriormente, cuatro estudios de casos y

controles (La Vecchia y cols., 1988; Young y Wolf, 1988; Benito y cols., 1990; Gerhardsson de Verdier y Longnecker, 1992) han comprobado un pequeño aumento del riesgo (10 a 20%) asociado con cada ocasión en que se coma diariamente.

Comer con frecuencia posiblemente aumente el riesgo de cáncer colorrectal.

Talla del adulto

Cuatro estudios de cohortes han encontrado un aumento del riesgo asociado con mayor estatura y cáncer de colon (Albanes y cols., 1988; Chute y cols., 1991; Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1995). El estudio de una cohorte de mujeres en Iowa (EUA) encontró que las mujeres más altas tenían un riesgo algo más elevado de cáncer de colon (RR multivariado para el quintil superior frente al inferior de talla = 1,23; p para la tendencia < 0,05) (Bostick y cols., 1994). Asociaciones más fuertes entre la talla y el cáncer de colon se observaron en la cohorte NHANES en los Estados Unidos. Los hombres del cuantil superior para la talla tenían un riesgo relativo de 2,1 (1,0-4,5) cuando se compararon con el cuantil inferior. Las mujeres de mayor estatura tenían también un riesgo algo mayor de cáncer de colon con riesgo relativo de 1,6 (0,8-3,0) (Albanes y cols., 1988).

Un estudio prospectivo de enfermeras registradas en los Estados Unidos también encontró que las mujeres que estaban en la categoría de talla más elevada (mayor o igual a 168 cm) tenían un riesgo significativamente mayor (RR = 1,6) de cáncer de colon que las mujeres de menor talla (Chute y cols., 1991). En otra cohorte en los Estados Unidos, los hombres que tenían por lo menos 1,85 m de altura presentaban más riesgo de cáncer de colon (RR ajustado multivariado 1,8, 1,1-2,7) cuando se compararon con hombres con menos de 1,73 m (Giovannucci y cols., 1995).

En contraste, los estudios de casos y controles no han encontrado asociación entre la talla y el cáncer colorrectal (Dales y cols., 1979; Jain y cols., 1980; Young y Wolf, 1988; Peters y cols., 1989).

Se ha planteado la hipótesis de que la restricción calórica durante la infancia puede reducir la proliferación celular, disminuyendo así el número de células y el tamaño de los órganos, o inhibiendo los primeros eventos tumorales (Albanes y cols., 1988). Se ha sugerido también que las personas más altas simplemente tienen el colon más largo y, por tanto, más células en riesgo (Bostick y cols., 1994).

Ser un adulto de estatura elevada posiblemente aumente el riesgo de cáncer colorrectal.

Masa corporal elevada

Se ha sugerido que las personas con exceso de peso corporal tienen un riesgo mayor de padecer cáncer colorrectal (Albanes y Taylor, 1990), pero los datos no son consistentes.

Tres estudios de cohortes (Garland y cols., 1985; Phillips y Snowdon, 1985; Nomura y cols., 1985) y ocho de casos y controles (Graham y cols., 1978; Wu y cols., 1987; Peters y cols., 1989; West y cols., 1989; Benito y cols., 1990; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Whittemore y cols., 1990; Le Marchand y cols., 1994) han encontrado que los hombres que se encuentran en el cuantil más elevado para talla corporal y quienes, así, probablemente tienen un índice de masa corporal (IMC) clasificable como obeso, pueden tener hasta el doble de riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, una cohorte (Thun y cols., 1992) y cuatro estudios de casos y controles (Bjelke, 1973; Dales y cols., 1979; Berry y cols., 1986; Kune y cols., 1990) en hombres no han mostrado asociación entre el IMC y el riesgo de cáncer de colon.

Los datos para mujeres han sido más inconsistentes. Dos estudios de cohortes no han encontrado asociación entre el IMC y el riesgo de cáncer colorrectal (Wu y cols., 1987; Chute y cols., 1991). Sin embargo, otro estudio de una cohorte de mujeres en Iowa encontró que los sujetos que estaban en el quintil superior de IMC tenían un RR ajustado multivariado de 1,4 ($p < 0,05$) cuando se compararon con los del quintil inferior (Bostick y cols., 1994). Varios estudios de casos y controles han sugerido también un aumento del riesgo para mujeres con talla corporal elevada. Un estudio de casos y controles efectuado en Estocolmo indicó que las mujeres que estaban en el cuantil superior para masa corporal tenían débiles aumentos del riesgo para cánceres del colon derecho e izquierdo, pero no hubo asociación entre el IMC y el cáncer rectal (Gerhardsson de Verdier y cols., 1990). Un estudio de casos y controles comparó los riesgos de cáncer colorrectal asociados con aumentos del tamaño corporal en mujeres chinas residentes en los Estados Unidos y en China. Las mujeres de mayor peso residentes en los Estados Unidos tenían un débil aumento en el riesgo del cáncer de colon en comparación con las mujeres con IMC menor (< 20); sin embargo, las chinas residentes en China no mostraron asociación entre el IMC y el riesgo de cáncer de colon (Whittemore y cols., 1990). En el último estudio no se evidenció asociación entre el IMC y el cáncer rectal. Otro estudio de casos y controles en los Estados Unidos tampoco encontró asociación entre el IMC y el riesgo de cáncer rectal (Freudenheim y cols., 1990).

Un extenso estudio multicéntrico de casos y controles realizado en los Estados Unidos (aproximadamente 2.000 casos y 2.400 controles) observó que mientras que el IMC no se asociaba con el riesgo en personas con mayores niveles de actividad física fuerte durante toda la vida, a niveles inferiores de dicha actividad, el riesgo parece estar relacionado tanto con el consumo total de energía como con el IMC. Las RP para las personas menos activas con consumo de energía mayor y masa corporal más elevada fue de 3,4 (2,1-5,4) comparadas con el extremo opuesto. La asociación se explicó por los hallazgos en hombres, en quienes la RP para la comparación de extremos fue 7,2 (3,4-5,2), (Slattery y cols., 1997). Hubo poca asociación en mujeres.

En una cohorte de los Estados Unidos se examinó la asociación entre la distribución de la grasa corporal, expresada utilizando la relación cintura-cadera, y el cáncer de colon en mujeres, y no se encontró asociación sustancial (Bostick y cols., 1994). Sin embargo, en otra cohorte de hombres de los Estados Unidos, una relación cintura-cadera mayor ($> 0,99$) se asoció fuertemente con disminución del riesgo de cáncer de colon (RR = 3,4, 1,5-7,7; $p = 0,01$), aun cuando fue ajustada en función de la edad, la actividad física y el consumo total de energía (Giovannucci y cols., 1995).

Las pruebas sugieren que la obesidad posiblemente aumente el riesgo de cáncer de colon, particularmente en hombres, pero quizá no el de cáncer rectal.

Actividad física

La actividad física se ha asociado consistentemente con la disminución del riesgo de cáncer de colon en estudios que se han concentrado en la evaluación de la actividad ocupacional, actividades de tiempo libre y actividad total (Cuadros 4.10.1 y 4.10.2). En nueve estudios prospectivos de cohortes (Gerhardsson de Verdier y cols., 1986, 1988; Paffenbarger y cols., 1987; Wu y cols., 1987; Severson y cols., 1989; Ballard-Barbash y cols., 1990; Lee y cols., 1991; Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1995) solo dos (Bostick y cols., 1994; Paffenbarger y cols., 1987) no encontraron asociación sustancial entre los niveles de actividad física y el riesgo de cáncer de colon.

Los datos obtenidos en estudios de casos y controles son también muy sugestivos de asociación protectora con la actividad física en ambos sexos. De 11 estudios (Garabrant y cols., 1984; Vena y cols., 1985; Slattery y cols., 1988; Fredriksson y cols., 1989; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Kato y cols., 1990; Kune y cols., 1990; Slattery y cols., 1990; Whittemore y cols., 1990;

CUADRO 4.10.1 ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	SITIO	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN	
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES
Gerhardson y cols., 1986, Suecia	1,1 millones: 5.100	Ciego y ascen- dente	Actividad laboral	Ocupación sedentaria vs activa	1,5 (1,2-1,8)	Si	Si
		Transverso y ángulo	Actividad laboral	Ocupación sedentaria vs activa	1,6 (1,2-2,1)		
		Descendente	Actividad laboral	Ocupación sedentaria vs activa	1,3 (0,9-1,9)		
		Sigmoide	Actividad laboral	Ocupación sedentaria vs activa	1,2 (1,0-1,4)		
Paffenberger y cols., 1987, EUA	3.686: 21 muertes	Colorrectal	Actividad laboral	Hombres trabajo rudo vs ligero	0,85 (nd)	Si	No
Wu y cols., 1987, EUA	11.888: 124	Colorrectal	Actividad física	Hombres > 2h/día vs < 1 h/día	0,4 (0,2-0,8)	Si	No
		Colorrectal	Actividad física	Mujeres > 2h/día vs < 1 h/día	0,9 (0,5-1,6)	Si	No
Gerhardson y cols., 1988, Suecia	16.477: 53	Colon	Actividad	Ocupación sedentaria vs activa	1,6 (0,8-2,9)	Si	No
		Colon	Actividad	Actividad ligera no recrea- tiva vs actividad recreati- va elevada	1,6 (1,0-2,7)	Si	No
		Colon	Actividad	Estilo de vida totalmente sedentario vs estilo de vida activo	3,6 (1,3-9,8)	Si	No
Severson y cols., 1989, Japón	8.006: 192 colon 95 recto	Colon	Actividad física	Hombres tercil S vs I Tercil S vs I	0,71 (0,5-0,99)	Si	Si
		Recto	Actividad física	Tercil S vs I	1,41 (0,84-2,36)	Si	Si
		Colon ascen- dente	Actividad física	Tercil S vs I	0,61 (0,31-1,21)		
		Transverso y descendente	Actividad física	Tercil S vs I	0,49 (0,20-1,22)		
		Sigmoide	Actividad física	Tercil S vs I	0,79 (0,52-1,22)		
Ballard-Barbash y cols., 1990, EUA	1.906 hom- bres: 73 2.308 muje- res: 99	Colorrectal	Índice de ac- tividad física	Hombres tercil S vs I	1,8 (1,0-3,2)	Si	No
		Colorrectal	Índice de ac- tividad física	Mujeres tercil S vs I	1,1 (0,6-1,8)		
Lee y cols., 1991, EUA	17.148: 225 colon 44 recto	Colon	Índice de ac- tividad física	Muy activo vs inactivo	0,85 (0,64-1,12)	Si	No
		Recto	Índice de ac- tividad física	Muy activo vs inactivo	1,43 (0,78-2,6)		
Bostick y cols., 1994, Iowa, EUA	35.215 mu- jeres : 212	Colon	Modo de vida general	Actividad vigorosa vs baja	0,95 (0,68-1,39)	Si	No
Giovannucci y cols., 1995, EUA	47.723: 203	Colon	MET (equiva- lente metabó- lico)	Quintil S vs I	0,53 (0,32-0,88)	Si	No

Brownson y cols., 1991), solo uno, realizado en Australia, notó aumentos del riesgo de cáncer de colon con los niveles más elevados de actividad total (Kune y cols., 1990); todos los restantes mostraron asociaciones protectoras.

Los estudios ocupacionales han examinado ampliamente la ocupación habitual a lo largo de toda la vida, mientras que la mayoría de los otros estudios han examinado los niveles de actividad dos o tres años antes del diagnóstico. No se ha establecido el período de vida en el que la actividad física podría tener su mayor impacto, aunque existen algunos datos. Marcus y cols.

(1994) informaron que la actividad física durante la adultez temprana (edades 14 a 22 años) no se asoció con el riesgo de cáncer de colon. Lee y cols. (1991) demostraron que individuos que notificaron altos niveles de actividad a lo largo de toda su vida tenían el menor riesgo de desarrollar cáncer de colon, en tanto los que informaron altos niveles de actividad más recientemente estaban menos protegidos. Los estudios de los que tenían trabajos sedentarios durante gran parte de su vida laboral indican también la importancia de la actividad durante la vida (Vena y cols., 1985). Una actividad vigorosa durante la vida fue también el mejor

CUADRO 4.10.2 ACTIVIDAD FÍSICA Y CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	SITIO	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES
Garabrandt y cols., 1984	2.950 casos	Colon	Actividad ocupacional	Sedentario vs muy activo	1,6 ^{††} (1,3-1,8)	Si	No
		Recto	Actividad ocupacional	Sedentario vs muy activo	0,9 (0,7-1,1)		
Veira y cols., 1985, EUA	210 casos de colon	Colon	Actividad ocupacional	> 20 años en trabajo seden- tario vs 0 años en trabajo sedentario	2,05 ^{††} (nd)	Si	No
	276 casos de recto	Recto	Actividad ocupacional	> 20 años en trabajo seden- tario vs 0 años en trabajo sedentario	1,18 (nd)		
Slattery y cols., 1988, EUA	229	Colon	Actividad total	Hombres cuartil S vs I	0,70 (0,38-1,29)	Si	Si
			Intensa	Tercil S vs I	0,27 (0,11-0,65)	Si	Si
			No intensa	Cuartil S vs I	1,25 (0,68-2,29)	Si	Si
			Actividad total	Mujeres cuartil S vs I	0,48 (0,27-0,87)	Si	Si
			Intensa	Cualquiera vs ninguna	0,55 (0,23-1,34)	Si	Si
			No intensa	Cuartil S vs I	0,53 (0,29-0,95)	Si	Si
Fredriksson y cols., 1989, Suecia	329 casos	Apéndice, ciego y ascendente	Actividad física	Ocupación física vs seden- taria	1,22 (0,62-2,4)		
		Ángulo	Actividad física	Ocupación física vs seden- taria	0,66 (0,28-1,6)		
		Descendente y sigmoide	Actividad física	Ocupación física vs seden- taria	0,49 (0,25-0,93)		
Kato y cols., 1990, Japón	1.716 colon	Colon	Actividad ocupacional	Baja vs alta	1,9 [†] (1,58-2,23)	Si	No
	1.611 recto	Recto	Actividad ocupacional	Baja vs alta	1,4 [†] (1,17-1,62)	Si	No
Slattery y cols., 1990, Utah, EUA	112	Colon (hom- bres)	Actividad total	Elevada vs baja	0,7 (0,4-1,4) ^b	Si	Si
		Colon (hombres)	Actividad ocupacional	Intensa vs ligera	0,6 (0,3-1,4) ^b		
	119	Colon (mujeres)	Actividad total	Elevada vs baja	0,5 (0,3-0,9) ^b		
		Colon (mujeres)	Actividad ocupacional	Moderada vs ligera	1,5 (0,9-2,6) ^b		
Whittemore y cols., 1990, EUA y China	905	Colon (hombres EUA)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	1,6 (1,1-2,4)		
		Recto (hombres EUA)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	1,5 (0,9-2,5)		
		Colon (hombres PRC)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	0,85 (0,4-1,9)		
		Recto (hombres PRC)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	0,7 (0,3- 1,6)		
		Colon (mujeres EUA)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	2,0 ^{††} (1,2-3,3)		
		Recto (mujeres EUA)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	1,9 (1,0-3,6)		
		Colon (mujeres PRC)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	2,5 (1,0-3,6)		
		Recto (mujeres PRC)	Estilo de vida sedentario vs activo	1 h/día vs ^a 5 h/día vigoroso	0,7 (0,3- 1,4)		
Brownson y cols., 1991, EUA	1.838 casos de colon	Colon	Actividad ocupacional	Baja vs alta	1,2* (1,0-1,5)	Si	Si
	812 casos de recto	Recto	Actividad ocupacional	Baja vs alta	1,2 (0,8-1,7)		

CUADRO 4.10.2 (CONTINUACIÓN)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	SITIO	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN	
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES
Gerhardsson de Verdier y cols., 1990, Suecia	352	Colon	Actividad total	Sedentario vs muy activo	1,8 (1,0-3,4)	Si	Si
		Recto	Actividad total	Sedentario vs muy activo	0,9 (0,4-1,8)	Si	Si
Kune y cols., 1990, Australia	715	Colorrectal (hombres)	Actividad total	Muy activo vs casi seden- tario	1,5 (0,9-2,7)	Si	Si
		Recto (hom- bres)	Actividad total	Muy activo vs casi seden- tario	1,6 (0,8-3,2)	Si	Si
		Colorrectal (mujeres)	Actividad total	Muy activo vs casi seden- tario	0,9 (0,3-2,8)	Si	Si
		Recto (mujeres)	Actividad total	Muy activo vs casi seden- tario	1,9 (0,5-6,6)	Si	Si

* p ≤ 0,05 para la tendencia o comparaciones superior vs inferior

predictor en un amplio estudio realizado en numerosos centros de los Estados Unidos (Slattery y cols., 1997).

Los hallazgos para asociaciones específicas con los diversos subsitios son inconsistentes (Gerhardsson de Verdier y cols., 1986, 1990; Severson y cols., 1989; Kato y cols., 1990), pero sugieren que la asociación puede ser más fuerte para los tumores del colon distal. Los estudios que han examinado el consumo alimentario y la talla corporal, así como la actividad física, han encontrado que en ninguno se altera la asociación con la actividad física (Slattery y cols., 1988; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Whittemore y cols., 1990). Sin embargo, como ya se señaló, existen pruebas de que estos factores pueden interactuar en forma compleja, de modo que el mayor riesgo, particularmente entre hombres, se ve para aquellos que hacen la menor actividad física y tienen el mayor consumo de energía y la mayor masa corporal (Slattery y cols., 1997).

Hay varios mecanismos por los cuales la actividad física podría reducir el riesgo de cáncer de colon. Una hipótesis es que la actividad física estimula la peristalsis del colon, disminuyendo así el tiempo en que los factores alimentarios, las secreciones endógenas como los ácidos biliares y los carcinógenos están en el colon. Se sabe también que la actividad física tiene efectos favorables sobre las células T, las células B y las citolíticas naturales (*natural killer cells*, NK) y los niveles de interleucina-1 (Simon, 1984). Además, una mayor actividad física, especialmente en presencia de menor masa corporal, se asocia con un medio metabólico general (menores niveles de insulina, glucosa y triacilglicérols, y posiblemente niveles inferiores de otros factores de crecimiento), que es menos favorable para el creci-

miento del cáncer en general, y quizá para el cáncer de colon en particular (McKeown-Eyssen, 1994).

Las pruebas de disminución del riesgo de cáncer rectal con el aumento de la actividad física no están tan claras como para el cáncer de colon. Solo dos estudios de cohortes han examinado específicamente los riesgos de cáncer rectal asociados con la actividad física, y ambos han informado que los mayores niveles de actividad física se asocian con débiles aumentos del riesgo (Severson y cols., 1989; Lee y cols., 1991).

Los siete estudios de casos y controles que han informado sobre el riesgo de cáncer rectal han sido algo equívocos. Cuatro no describen asociación sustancial (Garabrant y cols., 1984; Vena y cols., 1985; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Brownson y cols., 1991). Un estudio de casos y controles realizado en el Japón indicó que niveles inferiores de actividad ocupacional se asociaban con un débil aumento en el riesgo de cáncer rectal (Kato y cols., 1990), mientras que un estudio realizado en Australia encontró que los niveles más elevados de actividad total se asociaban con aumentos moderados del riesgo de cáncer rectal (Kune y cols., 1990). Además, un estudio (Whittemore y cols., 1990) que examinó los riesgos de cáncer rectal en hombres y mujeres chinos que vivían en los Estados Unidos y en China encontró que los hombres sedentarios en los Estados Unidos presentaban aumento del riesgo de cáncer rectal (RP = 1,5, 0,9-2,5), en tanto, los hombres sedentarios en China tenían disminución del riesgo (RP = 0,7, 0,3-1,6). Igual patrón se hizo evidente para mujeres.

Las pruebas de que la actividad física, específicamente cuando se realiza durante toda la vida, disminuye el riesgo de cáncer de colon son convincentes.

Sin embargo, las pruebas que relacionan la actividad física con el riesgo de cáncer rectal son más limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.1.2 Carbohidratos

Almidón

El estudio de una cohorte en la población masculina de los Estados Unidos encontró que el consumo elevado de carbohidratos se asociaba con un menor riesgo de adenomas colorrectales (Giovannucci y cols., 1992).

El mayor consumo de polisacáridos se asoció con una disminución estadísticamente significativa del riesgo de cáncer de colon y recto en un estudio belga de casos y controles, con razones de posibilidades ajustadas en función de la energía de alrededor de 0,6 (Tuyns y cols., 1987). La mayoría de los estudios de casos y controles, sin embargo, no encontró asociaciones significativas entre el cáncer colorrectal y el consumo de almidones (Haenszel y cols., 1980; Slattery y cols., 1988; Zaridze y cols., 1993) o polisacáridos (Macquart-Moulin y cols., 1986), con razones de posibilidades entre 0,8 y 1,2 para niveles de consumo superiores.

Entre los estudios de adenomas colorrectales, cuatro, de casos y controles, han informado que el consumo elevado de carbohidratos muestra una asociación protectora con los adenomas colorrectales (Hoff y cols., 1986; Macquart-Moulin y cols., 1987; Neugut y cols., 1993; Sandler y cols., 1993), aunque dos de ellos encontraron que la relación era evidente entre mujeres pero no en hombres (Neugut y cols., 1993; Sandler y cols., 1993). Estas relaciones, sin embargo, no pueden asumirse como reflejo del consumo de almidones. El almidón es el carbohidrato predominante en la dieta, pero los azúcares (y en ocasiones los polisacáridos sin almidón) se clasifican también como carbohidratos y pueden estar asociados independientemente con el riesgo. Sin embargo, cuando se ha analizado por separado el consumo de azúcares, este parece asociarse con un aumento del riesgo de tumores colorrectales (véase más adelante).

Un estudio de correlación que examinó los consumos de alimentos notificados por los individuos, en lugar de los datos de las hojas de balance de alimentos, encontró una fuerte correlación ($r = -0,7$ a $-0,8$) entre los consumos superiores de almidón y la disminución del riesgo tanto del cáncer de colon como de recto en 12 países; la relación es estadísticamente significativa aun después de ajustarse en función del consumo de grasa y proteínas (Cassidy y cols., 1994).

En estudios experimentales en animales, se ha demostrado que las dietas con alto contenido de almidones

reducen la proliferación de células del colon (Caderni y cols., 1993) e inhiben el desarrollo de focos de criptas aberrantes y tumores (Caderni y cols., 1991; 1994). La interpretación de estos estudios presenta dificultades, porque se administró almidón en comparación con sacarosa (Stamp y cols., 1993). Otros estudios han demostrado que la alimentación con carbohidratos no digeribles pero fermentables, tales como el salvado o los almidones resistentes, a roedores pueden producir reducción de la proliferación celular y del desarrollo de tumores (Caderni y cols., 1991; Boffa y cols., 1992; Lupton y Kurtz, 1993; McIntyre y cols., 1993), aunque esto no siempre es así (Jacobs, 1987).

Las pruebas referidas a dietas ricas en almidones y riesgo de cáncer colorrectal son bastante inconsistentes. Pueden postularse varias explicaciones. Por ejemplo, podría ser que los alimentos feculentos refinados (y los azúcares) aumenten el riesgo al elevar los niveles plasmáticos de glucosa e insulina. Existe la hipótesis reciente de que la insulina está relacionada con el cáncer colorrectal (McKeown-Eyssen, 1994; Giovannucci, 1995).

En contraste, se ha propuesto que algunos tipos de almidones pueden ser un componente protector. Los almidones resistentes se identificaron y caracterizaron a mediados del decenio de 1980, pero los datos sobre la composición de los alimentos en lo que a este constituyente se refiere habitualmente son incompletos. Por esta razón, los estudios epidemiológicos deben aún investigar el consumo de almidones resistentes en relación con la incidencia de cáncer. Sin embargo, se ha propuesto que los almidones resistentes tienen un papel protector en el cáncer colorrectal fundamentalmente por su fermentación en el intestino grueso (Cummings y Bingham, 1987). Hay pruebas de que la fermentación de almidones resistentes produce butirato (Englyst y cols., 1987; Scheppach y cols., 1988; Weaver y cols., 1992), que es un ácido graso de cadena corta que puede ser metabolizado normalmente por el epitelio del colon como fuente energética y que inhibe el crecimiento de las líneas celulares del cáncer de colon (Whitehead y cols., 1986; Heerdt y cols., 1994; Velazquez y cols., 1996), quizá por inducción de la apoptosis (Hague y cols., 1995).

Estudios en humanos han establecido que el consumo elevado de almidones resistentes produce varios efectos potencialmente beneficiosos, entre los que se incluyen el aumento de la producción de ácidos grasos de cadena corta y butirato, la reducción del pH fecal, el incremento de la excreción de ácidos biliares fecales, la disminución de la citotoxicidad fecal y la reducción de la proliferación rectal; en contraste con el salvado de trigo, sin embargo, el cual tiene solo un modesto

volumen fecal y no produce efecto sobre el tiempo total de tránsito intestinal (van Munster y cols., 1994a, 1994b; Phillips y cols., 1995; Cummings y cols., 1996). Como reflejo de su menor digestibilidad en el intestino delgado, el almidón resistente reduce también los niveles plasmáticos de glucosa, triacilgliceroles e insulina, en comparación con los almidones fácilmente digeribles, en humanos (Behall y cols., 1989; Bornet y cols., 1989; Raben y cols., 1994) y animales (Morand y cols., 1992; De Deckere y cols., 1995).

En animales, los almidones resistentes en comparación con la sacarosa reducen la formación de focos de criptas aberrantes (Thorup y cols., 1995) y de adenomas, aunque no de tumores (Caderni y cols., 1994). Sin embargo, en comparación con una dieta suplementada con trigo básico o salvado de trigo, se ha comprobado que el almidón de papa cruda aumenta la proliferación en el colon así como la formación de focos de criptas aberrantes y de tumores (Young y cols., 1996). Otro estudio no observó efecto sobre la incidencia de tumores con una dieta que contenía almidón moderada o muy resistente (Sakamoto y cols., 1996).

La comparación de las dietas, en estudios realizados en animales, podría aportar alguna explicación para estos hallazgos contradictorios, al sugerir que los efectos del almidón resistente sobre el cáncer colorrectal en animales experimentales puede ser un punto intermedio entre la protección contra el tumor que se asocia con el salvado de trigo o celulosa y la promoción tumoral que produce la sacarosa. También hay pruebas de que los efectos del almidón resistente sobre los cánceres colorrectales experimentales podrían ser similares a los de las fibras solubles fermentables, que se ha demostrado que aumentan la incidencia de tumores en ratas (McIntyre y cols., 1994). Aun así, los hallazgos de estos estudios en animales son difíciles de interpretar y tienen importancia incierta.

Mientras que los datos sobre el cáncer son inconsistentes, los que existen sobre adenomas son menos ambigüos.

Las dietas con contenido elevado en almidones posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer colorrectal.

Dado que algunas de las inconsistencias en los datos surgen por almidones refinados frente a no refinados, cualquier efecto protector es más probable si las dietas contienen almidones poco refinados.

A pesar de que actualmente no existen pruebas epidemiológicas, hay algunas indicaciones de que las dietas con alto contenido de almidones resistentes pueden reducir el riesgo de cáncer colorrectal pero, hasta este momento, las pruebas son insuficientes.

Azúcares extrínsecos

Cleave propuso originalmente que los azúcares refinados podían aumentar varias enfermedades de la sociedad moderna, pero la mayoría de las investigaciones que surgieron a partir de esta hipótesis se han centrado en la noción complementaria de que los cereales integrales, los carbohidratos no refinados o las fibras alimentarias eran protectores (Burkitt, 1969). Hasta hace poco hubo, en comparación, pocas investigaciones que exploraran la posibilidad de que los azúcares extrínsecos incrementaran el riesgo de cualquier cáncer.

El estudio de una cohorte de mujeres en los Estados Unidos encontró, luego de efectuarse un ajuste multivariado, un riesgo relativo estadísticamente significativo para cáncer de colon (RR = 2,0, 1,2-3,3) para los quintiles de consumo superior frente a inferior de alimentos no lácteos que contienen sacarosa (Bostick y cols., 1994). En este estudio, sin embargo, las asociaciones para el total de alimentos que contienen sacarosa y la sacarosa como macronutriente oscilaban entre 1,2 y 1,8 y no alcanzaron significación estadística (Cuadro 4.10.3).

Ocho estudios de casos y controles han indicado que las dietas comparativamente altas en sacarosa refinada o en alimentos que contienen sacarosa se asociaban

CUADRO 4.10.3 CONSUMO DE SACAROSA O AZÚCAR Y RIESGO DE CÁNCER DE COLON: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE AZÚCAR	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Bostick y cols., 1994, EUA	35.004: 212	Alimentos que contienen sacarosa	> 20,5/sem vs < 5,5/sem	1,74 (1,06-2,87)	Si	Si	Si
		Alimentos no lácteos con sacarosa	> 20,5/sem vs < 5,5/sem	2,00* (1,21-3,30)	Si	Si	Si

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparación superior vs inferior
^a Ajustados también en función de los siguientes aspectos: educación, zona de nivel socioeconómico, etnia, peso corporal, hábito de fumar, historia familiar

con aumento del riesgo de cáncer colorrectal, con razones de posibilidades entre 1,3 y 3,6 (Miller y cols., 1983; Pickle y cols., 1984; Bristol y cols., 1985; Tuyns y cols., 1988; Benito y cols., 1990; Bidoli y cols., 1992; La Vecchia y cols., 1993; Centonze y cols., 1994). Otros dos estudios informaron un aumento del riesgo de pólipos adenomatosos (Macquart-Moulin y cols., 1987; Benito y cols., 1993). Cinco de estos estudios notificaron asociaciones estadísticamente significativas (Bristol y cols., 1985; Macquart-Moulin y cols., 1987; Tuyns y cols., 1988; La Vecchia y cols., 1993; Centonze y cols., 1994). Otros cuatro, o no encontraron asociación o esta fue

débil entre el consumo de sacarosa y el cáncer colorrectal con RP entre 1,0 y 1,3 (Manousos y cols., 1983; Macquart-Moulin y cols., 1986; La Vecchia y cols., 1988; Peters y cols., 1992) (Cuadro 4.10.4).

La mayoría de los estudios suministran datos sobre los cánceres de colon y recto combinados, y hay pruebas, por varios estudios, de que el consumo de sacarosa puede estar asociado con aumento del riesgo en ambos sitios (Tuyns y cols., 1988; La Vecchia y cols., 1993).

Siete estudios han evaluado el consumo de calorías $\frac{3}{4}$ y han sido ajustados en función de este $\frac{3}{4}$. De ellos,

CUADRO 4.10.4 CONSUMO DE SACAROSA O AZÚCAR Y RIESGO DE CÁNCER DE COLON: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO	NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE AZÚCAR	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Manousos y cols., 1983	100	Colorrectal	Azúcares y jarabes	Cuartil de consumo S vs I	nr ^b (nr)	Sí	No	No
Miller y cols., 1983	171 hombres 177 mujeres 194	Colon	Azúcar	> 17,7 vs < 17,7 g/día	1,4 (nr)	Sí ^c	No	No
		Colon	Azúcar	> 17,7 vs < 17,7 g/día	1,3 (nr)	Sí ^c	No	No
		Recto	Azúcar	> 17,7 vs < 17,7 g/día	1,3 (nr)	Sí ^c	No	No
Pickle y cols., 1984	58	Colon	Dulces	Más vs menos de 8,5 porciones/sem	1,4 (nr)	Sí	Sí	No
	28	Recto	Dulces	Más vs menos de 8,5 porciones/sem	1,6 (nr)	Sí	Sí	No
Bristol y cols., 1985	50	Colorrectal	Azúcares reducidas en fibras	> 99g/día vs < 57 g/día	3,6* (1,2-10,9)	Sí	Sí	No
Macquart-Moulin y cols., 1986	399	Colorrectal	Azúcar, miel, mermeladas, jaleas	Cuartil de consumo S vs I	1,28 (nr)	Sí	Sí	Sí
Macquart-Moulin y cols., 1987	252	Colorrectal (pólipos)	Azúcar y dulces	> 42,9 g/día vs < 14,3 g/día	1,98* (nr)	Sí	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1988	339	Colon	Azúcar	Tercil de consumo S vs I	1,22 (nr)	Sí	No	No
	236	Recto	Azúcar	Tercil de consumo S vs I	0,51 (nr)	Sí	No	No
Tuyns y cols., 1988	435	Colon	Azúcar	> 175 g/sem vs 0 g/sem	2,31* (nr)			
	368	Recto	Azúcar	> 175 g/sem vs 0 g/sem	2,73* (nr)			
Benito y cols., 1990	286	Colorrectal	Azúcar, jalea, miel	> 60/mes vs 0/mes	1,64 (nr)	Sí	Sí	No
Bidoli y cols., 1992	123	Colon	Azúcar	Tercil de consumo S vs I	1,6 (nr)	Sí	Sí	No
	125	Recto	Azúcar	Tercil de consumo S vs I	1,6 (nr)	Sí	Sí	No
Peters y cols., 1992	123	Colorrectal		Por 100 kcal	1,0	Sí	Sí	No
La Vecchia y cols., 1993	953	Colon	Azúcar añadida a bebida caliente	^a 3 cucharadas/taza vs ninguna	2,0* (1,4-2,9)	Sí	Sí	Sí
	633	Recto	Azúcar añadida a bebida caliente	^a 3 cucharadas/taza vs ninguna	1,4* (0,9-2,1)	Sí	Sí	Sí
Centonze y cols., 1994	119	Colorrectal	Azúcar y jarabes	> 26g/día vs < 7g/día	2,75* (1,26-5,97)	Sí	Sí	No ^d

*p ≤ 0,05 para la tendencia o consumo superior vs inferior

nr: no informado

ns: no significativo

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, zona de residencia, nivel socioeconómico, etnia, peso corporal, hábito de fumar, historia familiar

^b Heterogeneidad estadísticamente significativa pero tendencia no significativa

^c Ajustados también en función del consumo de grasa saturada

^d Ajustados en función del consumo de los grupos principales de alimentos

cinco han encontrado un aumento significativo del riesgo asociado con el consumo de sacarosa (Macquart-Moulin y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1993; Bostick y cols., 1994; Centonze y cols., 1994) o mono- y disacáridos (Tuyns y cols., 1987), mientras que dos no han encontrado asociación (Macquart-Moulin y cols., 1986; Peters y cols., 1992).

También es necesario considerar otros factores. En particular, los individuos con consumos elevados de sacarosa o azúcar (proporcional al consumo de energía) tienden a presentar consumos inferiores de algunos alimentos o constituyentes alimentarios que probable o posiblemente tengan un papel protector en el cáncer colorrectal. Estos incluyen las hortalizas, las frutas, los cereales, las fibras, los folatos, los carotenoides y otros antioxidantes (Baghurst y cols., 1992; Bolton Smith y Woodward, 1995). Las asociaciones observadas entre el consumo de sacarosa y el cáncer colorrectal podrían, por tanto, al menos parcialmente, explicarse por el bajo consumo de tales constituyentes protectores de la dieta. Solo un estudio ha considerado este aspecto particular (Centonze y cols., 1994), indicando un aumento significativo del riesgo de cáncer colorrectal, aun después de ser ajustado en función del consumo de cereales, productos lácteos, hortalizas, café y vino. En este estudio, las RP fueron 1,4 y 2,8 para el segundo y tercer tercil de consumo de alimentos que contienen azúcares refinados y jarabes, entre los que se incluyen azúcar, confituras, frutas enlatadas y repostería.

El consumo de grasas y alcohol también varía inversamente con el consumo de sacarosa (Gibney y cols., 1987; Baghurst y cols., 1992; Lewis y cols., 1992; Baghurst y cols., 1994) y ambos componentes alimentarios pueden estar asociados a aumento del riesgo de cáncer colorrectal. Tal relación podría alterar inversamente la asociación entre el consumo de sacarosa y el cáncer colorrectal, aumentando así, potencialmente, la interpretación de que la relación con el azúcar es real. Sin embargo, esto no puede verificarse utilizando los estudios publicados hasta el momento. El consumo de sacarosa también es difícil de medir con confiabilidad y es propenso a la subnotificación, particularmente por individuos con exceso de peso u obesos (Bingham y Nelson, 1991). Sin embargo, al igual que con la grasa y el alcohol, debido a que la obesidad posiblemente se asocia con un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, este sesgo en el recuento sería más probable que ocultara, y no que fortaleciera falsamente, cualquier asociación con el consumo de sacarosa.

La fructosa no se relacionó con el riesgo de cáncer de colon en el estudio de una cohorte (Bostick y cols., 1994). Tal hallazgo puede, sin embargo, reflejar el he-

cho de que la fructosa se encuentra, fundamentalmente en frutas frescas y este grupo de alimentos contiene cierto número de constituyentes potencialmente protectores. No obstante, el aumento del riesgo de cáncer colorrectal se ha asociado con el consumo de frutas secas (Centonze y cols., 1994), lo que hace que surja la posibilidad de que el consumo elevado de sacarosa o de otros azúcares presentes naturalmente en los alimentos puedan también estar asociados a un aumento del riesgo de cáncer colorrectal.

La fructosa, pero no la glucosa, aumentó la proliferación en el colon y la producción de focos de criptas aberrantes en forma similar a la sacarosa en ratones tratados con azoximetano (Stamp y cols., 1993). Otros dos estudios, sin embargo, informaron que la fructosa y la glucosa se asociaban con una proliferación más baja en el colon que con la sacarosa en ratas (Caderni y cols., 1996).

Se han postulado varios mecanismos para explicar los efectos del consumo de sacarosa. Cuando se compara con otros azúcares simples o almidones, la sacarosa está típicamente asociada con mayor proliferación del colon así como con mayor número o más focos de criptas aberrantes, adenomas o carcinomas en roedores tratados con carcinógenos experimentales (Caderni y cols., 1991, 1993, 1994; Stamp y cols., 1993; Kristiansen y cols., 1995; Luceri y cols., 1996a). Solamente un estudio ha informado que la sacarosa no tiene efecto sobre dichos marcadores (Thorup y cols., 1995).

El efecto parece ser mayor cuando la sacarosa se suministra como bolo en lugar de continuamente (Caderni y cols., 1996; Luceri y cols., 1996a), lo que sugiere que el azúcar podría estar afectando a los niveles sanguíneos de glucosa, de triglicéridos o de ambos. Estos, ya sea directamente o a través de hormonas tales como la insulina, pueden influir sobre la proliferación en el colon y el desarrollo del cáncer (Bruce y cols., 1993; Stamp y cols., 1993; McKeown-Eyssen, 1994; Giovannucci, 1995). Este mecanismo aún debe ser investigado directamente, pero está avalado por cierto número de observaciones entre las que se incluyen las asociaciones entre los altos niveles sanguíneos de glucosa o triglicéridos y el aumento del riesgo de cáncer de colon (como se ve en McKeown-Eyssen, 1994, y Giovannucci, 1995). Si este mecanismo es de importancia, entonces la asociación podría no estar confinada a los azúcares refinados, sino que podría extenderse también a otros carbohidratos que pueden producir grandes respuestas glicémicas, tales como los almidones fácilmente digeribles. Los hallazgos de varios estudios experimentales preliminares en animales con sacarosa

se interpretaron inicialmente como pruebas de un papel protector del almidón (Caderni y cols., 1991, 1993, 1994) aunque, como señalaron los autores y se demostró en un estudio posterior (Luceri y cols., 1996a), podían también reflejar un efecto dañino de la sacarosa.

El segundo posible mecanismo ha surgido del siguiente hallazgo: una dieta que contiene sacarosa cocinada, en comparación con la de sacarosa cruda, promueve la formación de focos de criptas aberrantes en roedores inducidos con azoximetano (Corpet y cols., 1990). Esto se ha atribuido a los productos de la termolisis de la sacarosa -5,-hidroximetil-2-furaldehído (HMF)- que se ha demostrado que es tanto un iniciador como un promotor de focos de criptas aberrantes en roedores (Archer y cols., 1992; Zhang y cols., 1993).

Por último, se ha demostrado que las dietas ricas en azúcar refinado están asociadas a tiempos más lentos de tránsito intestinal y fecal total y de excreción de bilis secundaria en humanos (Kruis y cols., 1991).

Las dietas con alto contenido en azúcares extrínsecos (refinados) posiblemente aumenten el riesgo de cáncer colorrectal. Las pruebas mas fuertes son para la sacarosa.

Polisacáridos sin almidones/fibras

El papel de la fibra alimentaria en la carcinogénesis del colon fue propuesto por vez primera por Burkitt (1969) luego de realizar la observación clínica de que el cáncer de colon era raro en africanos cuya dieta tenía un elevado contenido de alimentos no refinados. Sin embargo, la creencia en los efectos beneficiosos de la fibra puede encontrarse desde el siglo XVI (Stubs, 1585).

Los datos obtenidos de estudios prospectivos, a lo sumo sustentan débilmente la hipótesis de la fibra, con estudios que encuentran o no asociación (Willett y cols., 1990; Giovannucci y cols., 1994) o una débil asociación protectora (Heilbrun y cols., 1989; Steinmetz y cols., 1994). Es notable que solo uno de los estudios prospectivos (Heilbrun y cols., 1989) aportara datos sobre los riesgos asociados con el cáncer rectal; hubo pocas pruebas de asociación con la fibra alimentaria.

Un análisis conjunto de 13 estudios de casos y controles proporciona pruebas para una reducción lineal del riesgo de cáncer colorrectal con el aumento del consumo de fibra alimentaria, con razones de posibilidades de 1,0, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5 para cada quintil de consumo desde el inferior hasta el superior (p para la tendencia < 0,0001) (Howe y cols., 1992). Se han comunicado hallazgos similares para un metanálisis de 16 estudios de casos y controles, con una razón de posibilidades de 0,6 para el consumo superior de fibra superior frente al inferior (Track y cols., 1990).

Los estudios de adenomas colorrectales generalmente apoyan la asociación protectora con la fibra alimentaria. El consumo de fibra de hortalizas y cereales se ha asociado con una clara reducción del riesgo de adenomas colorrectales en un estudio de prospección, con un riesgo relativo de 0,4 (0,2-0,6) para el quintil superior frente al inferior de consumo total de fibra alimentaria (Giovannucci y cols., 1992). Otros estudios, que utilizaron el diseño de casos y controles, han encontrado asociaciones protectoras con la fibra total (Neugut y cols., 1993; Olsen y cols., 1994; Almendingen y cols., 1995; Martinez y cols., 1996), la fibra proveniente de cereales (Little y cols., 1993) o la fibra de hortalizas y frutas (Benito y cols., 1993; Sandler y cols., 1993); varios estudios sugirieron que la fibra es más protectora para mujeres que para hombres (Neugut y cols., 1993; Sandler y cols., 1993; McKeown Eyssen y cols., 1994).

En resumen, la epidemiología de la fibra y el cáncer colorrectal es algo inconsistente, quizá debido a la naturaleza heterogénea de la fibra y a diferencias en la forma en que esta se mide. Varios investigadores han intentado distinguir los efectos por fuente de alimentos o tipo de fibras (soluble frente a insoluble). Meyer y White (1993) mostraron que el consumo de fibras era diferente en los casos de cáncer de colon que en los controles, pero sugirieron que el origen de esta diferencia difiere entre los sexos: fibra de cereal en hombres, fibra de frutas en mujeres. Benito y cols. (1991) encontraron que la asociación protectora con la fibra era atribuible a la fibra de las legumbres. Freudenheim y cols. (1990) informaron que el riesgo de cáncer de colon disminuía con el consumo de fibras de cereales para ambos sexos y con el consumo de fibras de frutas y hortalizas solo para hombres. Para el recto, las fibras de frutas y hortalizas se asociaron con disminución del riesgo, en tanto las fibras de cereales no. Asimismo, Freudenheim y cols. (1990) informaron mayor asociación protectora con el cáncer de colon para fibras insolubles de cereales que para fibras solubles de cereales. En dicho estudio, no se vio modificación de la asociación protectora con fibras de frutas y hortalizas por el componente soluble frente a insoluble para el cáncer rectal. Es decir, los datos limitados disponibles no sugieren en forma clara un efecto más fuerte para cualquier fuente o tipo de alimento de fibra.

En ensayos quimiopreventivos, suplementos de salvado de trigo produjeron una pequeña reducción de la incidencia de pólipos rectales entre individuos genéticamente predispuestos a estas lesiones (DeCosse y cols., 1989), aunque no tuvieron efecto significativo en la aparición de nuevos adenomas en individuos cuyo primer pólipo “esporádico” había sido extirpado (MacLennan y cols., 1995).

Otros ensayos experimentales en humanos demostraron que el suplemento con salvado de trigo altera favorablemente cierto número de otros marcadores que se piensa están relacionados con el riesgo de cáncer colorrectal, entre los que se incluyen la mutagenicidad fecal (Reddy y cols., 1989), la excreción fecal total y secundaria de ácidos biliares (Reddy y cols., 1992; Alberts y cols., 1996) y la proliferación rectal en individuos de alto riesgo (Alberts y cols., 1990). Aunque el salvado de trigo es una rica fuente de fibras, también contiene otros componentes que pueden contribuir a la protección del cáncer colorrectal, especialmente los fitatos. Otros mecanismos a través de los cuales la fibra puede ser beneficiosa incluyen la exposición reducida a carcinógenos por dilución del contenido intestinal y la fermentación a ácidos grasos de cadena corta.

En estudios realizados en animales, las fibras insolubles, como el salvado de trigo o la celulosa, se asocian típicamente con una disminución de la incidencia de tumores, mientras que algunas fibras solubles, como la pectina, se sabe que aumentan la incidencia de tumores (Jacobs, 1987; Ma y cols., 1996).

Los componentes particulares de las dietas con elevado contenido en fibras que podrían contribuir a la disminución del riesgo incluyen no solo las diferentes subcategorías de constituyentes que forman parte de la “fibra alimentaria”, sino también otros constituyentes de los alimentos con alto contenido de fibras, entre ellos, hortalizas, frutas, cereales, leguminosas y semillas. A pesar de que no se ha determinado cuál de los muchos candidatos y cuáles de los mecanismos son los más importantes, las pruebas sugieren que las dietas altas en fibras posiblemente disminuyan el riesgo del cáncer colorrectal.

4.10.1.3 Grasas y colesterol

Grasa total

Uno de los primeros estudios de una cohorte de cánceres colorrectales de hombres japoneses residentes en Hawai (Stemmermann y cols., 1984) encontró una disminución del riesgo con consumos superiores de grasa total. Este estudio utilizó un solo recuento de 24 horas para evaluar la dieta. Por otro lado, la gran mayoría de los primeros estudios que informaron específicamente sobre las grasas y el cáncer colorrectal encontraron aumentos del riesgo asociados con consumos elevados, con RP que oscilaban entre 1,3 y 2,2 (Jain y cols., 1980; Potter y McMichael, 1986; Kune y cols., 1987; Lyon y cols., 1987; Graham y cols., 1988; Slattery y cols., 1988; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990).

Muchos de estos estudios no realizaron ajustes en función del consumo total de energía.

De 11 estudios que han tratado de distinguir entre el efecto de la grasa y el del consumo de energía sobre el riesgo de cáncer colorrectal, cuatro de los cinco estudios de cohortes no encontraron asociación (Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1994; Goldboh y cols., 1994; Kampman y cols., 1996). El otro estudio, de enfermeras estadounidenses (Willett y cols., 1990), encontró que el consumo de grasa total en el quintil superior frente al inferior se asoció con el doble de aumento en el riesgo de cáncer de colon. Los resultados de cinco estudios de casos y controles que efectuaron ajustes en función del consumo de energía fueron variados. Tres no encontraron asociación entre el consumo de grasa total y el riesgo de cáncer colorrectal (Tuyns y cols., 1987; Benito y cols., 1990; Meyer y White, 1993) mientras que otros dos hallaron aumentos del riesgo estadísticamente significativos (Freudenheim y cols., 1990, solamente rectal; Peters y cols., 1992).

Recientemente, Howe y cols. (1997) condujeron un análisis combinado de 13 estudios de casos y controles de cáncer colorrectal en el que participaron 5.287 casos y 10.478 controles de poblaciones con diferentes tasas de cáncer y prácticas alimentarias. No hubo pruebas de ningún aumento del riesgo con dietas altas en grasa luego de efectuarse ajustes en función del consumo de energía total; las razones de posibilidades fueron 0,9 (0,8-1,1), 1,1 (0,9-1,3), 0,9 (0,8-1,1), y 0,9 (0,8-1,0) para los quintiles superiores de grasa total saturada, monoinsaturada y poliinsaturada, respectivamente. Además, no hubo asociación estadísticamente significativa para ningún tipo de grasa en los subgrupos de análisis por sexo, edad, o localización anatómica del cáncer (colon derecho o izquierdo, o recto).

Así, estudios recientes de cohortes y el análisis combinado de los 13 estudios de casos y controles no encontraron pruebas claras para la asociación del cáncer colorrectal con la grasa de la dieta, que se había observado en la mayor parte de los primeros estudios.

Tres estudios ecológicos que examinaron la mortalidad o la incidencia con los consumos per cápita encontraron elevada correlación entre la grasa total y el cáncer de colon (Drasar e Irving, 1973; Armstrong y Doll, 1975; Knox, 1977). Un análisis posterior de los datos de mortalidad identificó a la grasa animal, en particular, como el factor más fuertemente correlacionado (McKeown-Eyssen y Bright-See, 1984). En contraste, la mortalidad por cáncer de colon no se correlacionó con el consumo de grasas por estados en los Estados Unidos, por región en el Reino Unido, o en compara-

ciones de tendencias en el tiempo en esos dos países (Enstrom, 1975; Bingham, 1979; McMichael, 1979).

Un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos informó sobre el consumo de grasa total y el riesgo de cáncer rectal (Freudenheim y cols., 1990), y encontró un riesgo muy aumentado de cáncer rectal con el aumento del consumo de grasa total en hombres ($RR = 2,2, < 0,01$), aunque la asociación no fue evidente para mujeres en el mismo estudio.

Gran número de estudios que utilizaron varias cepas de roedores y diversos carcinógenos han demostrado que la tumorigénesis intestinal se eleva a medida que aumenta la cantidad de grasas en la dieta. Entre los mecanismos propuestos, el más aceptable es el que invoca la excreción elevada de ácidos biliares en el intestino, resultante de la dieta elevada en grasas, y los consecuentes efectos cocarcinogénicos y tróficos sobre el epitelio del colon (Hill y Aries, 1971). La atención se ha centrado también en los mutágenos fecales en humanos (Reddy y cols., 1980; Schiffman y cols., 1989) y en animales (Hinzman y cols., 1987), con resultados equívocos. Alternativamente, Guillem y Weinstein (1990) han propuesto que la interacción entre grasas, ácidos biliares y bacterias produce un exceso de diacilglicerol en la luz intestinal, lo que puede simular y amplificar las señales célula-replicación. Estudios realizados en animales experimentales y en seres humanos indicaron que las grasas y las fibras influyen sobre el colon y en las concentraciones de diacilglicerol (Pickering y cols., 1995).

En conjunto, las pruebas epidemiológicas y experimentales, apoyadas por la identificación de los mecanismos, sugieren que las dietas con alto contenido en grasa total posiblemente aumenten el riesgo de cáncer colorrectal.

Grasas saturadas o grasa animal

Cinco estudios de cohortes han informado sobre las grasas saturadas o grasa animal. Uno de los primeros estudios de hombres de origen japonés residentes en Hawai, que empleó un recuento de la dieta de 24 horas para estimar el consumo de nutrientes, indicó que los hombres que consumían altos niveles de grasas saturadas tenían un riesgo muy reducido de cáncer de colon pero un riesgo moderadamente elevado de cáncer rectal (Stemmermann y cols., 1984). Opuestamente, una cohorte mucho mayor de mujeres en los Estados Unidos encontró que aquellas con mayor consumo de grasa animal tenían un RR de 1,9 (1,1-3,2, $p < 0,05$) para cáncer de colon cuando se comparó con las que consumían en el quintil inferior. Débiles aumentos del ries-

go también fueron evidentes para las que estaban en el quintil superior de consumo de grasas saturadas (Willett y cols., 1990). También se notificó un débil aumento del riesgo para cáncer de colon ($RR = 1,4$) para mujeres alemanas que estaban en el quintil superior para las grasas saturadas (Goldbohm y cols., 1994), pero la asociación no fue evidente para los hombres en el mismo estudio. No se comprobaron asociaciones sustanciales entre grasas saturadas o grasa animal en otros dos estudios de cohortes, con RR que oscilaban entre 0,9 y 1,2 (Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1994).

Catorce estudios de casos y controles han examinado las asociaciones entre los consumos de grasas saturadas o grasa animal y el riesgo de cáncer colorrectal (Dales y cols., 1979; Jain y cols., 1980; Miller y cols., 1983; Potter y McMichael, 1986; Tuyns y cols., 1987; Lee y cols., 1989; West y cols., 1989; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Whittemore y cols., 1990; Benito y cols., 1991; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993; Sandler y cols., 1993; Zaridze y cols., 1993). Los resultados de estos estudios son inconsistentes. Seis de ellos (Miller y cols., 1983; Lee y cols., 1989; Whittemore y cols., 1990; Benito y cols., 1991; Sandler y cols., 1993; Zaridze y cols., 1993) informaron solamente acerca del cáncer colorrectal, sin examinar los efectos para el colon y el recto por separado. De estos, cuatro encontraron que los consumos elevados de grasas saturadas se asociaban con mayores riesgos de cáncer colorrectal, con RP que oscilaban entre 1,5 y 2,6 (Sandler y cols., 1993; Miller y cols., 1983; Whittemore y cols., 1990; Zaridze y cols., 1993). Los otros dos estudios no encontraron asociación sustancial con el consumo de grasas saturadas (Lee y cols., 1989; Benito y cols., 1991).

Fueron evidentes aumentos del riesgo para consumos elevados de grasas saturadas en cinco (Dales y cols., 1979; Jain y cols., 1980; Potter y McMichael, 1986; West y cols., 1989; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990) de nueve estudios de casos y controles de cáncer de colon (Tuyns y cols., 1987; Lee y cols., 1989; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993). Sin embargo, la magnitud de las estimaciones de riesgo varió sustancialmente entre los estudios y dentro de ellos. Por ejemplo, un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos encontró una RP de 1,4 (0,8-2,7) para hombres que estaban en el cuartil superior para grasas saturadas, y 1,7 (0,9-3,0) para mujeres (West y cols., 1989). En un estudio australiano de casos y controles (Potter y McMichael, 1986), las mujeres en el quintil superior para grasas saturadas presentaban un aumento moderado del riesgo de cáncer de colon ($RP = 2,1, 0,9-4,8$), mientras que los hombres en el quintil

superior no mostraban alteraciones en el riesgo al compararlos con los hombres del quintil inferior.

Hay menos estudios sobre el riesgo de cáncer rectal y el consumo de grasas saturadas. De cinco estudios de casos y controles (Jain y cols., 1980; Potter y McMichael, 1986; Tuyns y cols., 1987; Lee y cols., 1989; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990), solo uno (Lee y cols., 1989) sugirió que el consumo elevado de grasas saturadas puede ser débilmente protector (RP = 0,64, 0,3-1,3). Los cuatro restantes encontraron aumentos del riesgo, con RP que oscilaron entre 1,4 y 2,5.

En resumen, 11 de los 19 estudios realizados a nivel individual encontraron algún elemento de riesgo elevado con mayor consumo de grasa saturada/grasa animal y dos indicaron débil asociación protectora. Seis no mostraron asociación.

Las dietas con alto contenido de grasas saturadas posiblemente aumenten el riesgo de cáncer colorrectal.

Grasas monoinsaturadas

Cuatro estudios de cohortes han examinado el riesgo de cáncer colorrectal en asociación con los consumos de ácidos grasos monoinsaturados. De estos cuatro (Willett y cols., 1990; Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1994; Goldbohm y cols., 1994), solo uno informó un aumento del riesgo (Willett y cols., 1990); las mujeres con el consumo más elevado tenían un RR de 1,7 (1,0-2,9; $p < 0,05$) comparadas con las del quintil inferior. No se observaron asociaciones entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y el cáncer colorrectal en los otros tres estudios de cohortes, con RR oscilando entre 0,9 y 1,3 (Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1994; Goldbohm y cols., 1994).

De ocho estudios de casos y controles, uno realizado en los Estados Unidos informó una RP de 2,1 (1,0-4,2) para los consumos superiores de ácidos grasos monoinsaturados en hombres y una RP de 1,3 (0,7-2,4) en mujeres (West y cols., 1989). Aumentos del doble, tanto en cáncer de colon como del recto, se observaron en un estudio sueco de casos y controles (Gerhardsson de Verdier y cols., 1990). Opuestamente, dos estudios, uno realizado en Rusia (Zaridze y cols., 1993) y el otro en los Estados Unidos (Meyer y White, 1993), notificaron asociaciones débilmente protectoras. Otros cuatro estudios de casos y controles no encontraron asociaciones sustanciales entre el consumo de ácidos grasos monoinsaturados y el riesgo de cáncer colorrectal (Tuyns y cols., 1987; Lee y cols., 1989; Benito y cols., 1991; Peters y cols., 1992).

Las pruebas sobre grasas monoinsaturadas y cáncer colorrectal son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Grasas poliinsaturadas

Tres estudios de cohortes han examinado las asociaciones entre grasas poliinsaturadas y el riesgo de cáncer colorrectal (Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1994; Goldbohm y cols., 1994). Una cohorte en los Estados Unidos indicó que las mujeres del quintil superior para grasas poliinsaturadas tenían un riesgo algo menor de cáncer de colon al compararlas con las que estaban en el quintil inferior (Bostick y cols., 1994). Una cohorte de hombres de los Estados Unidos informó que los que estaban en el quintil superior de consumo tenían una pequeña disminución del riesgo en los consumos superiores luego de efectuar ajustes en función del consumo de energía (RR = 0,8, 0,5-1,2). Contrariamente, el estudio de una cohorte de hombres y mujeres en los Países Bajos encontró que los sujetos con consumos que se encontraban en los cuantiles superiores tenían un riesgo algo mayor (Goldbohm y cols., 1994).

De siete estudios de casos y controles, dos indicaron que los mayores niveles de consumo de grasas poliinsaturadas se asociaban con un aumento del riesgo de cánceres tanto de colon como de recto (West y cols., 1989; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990). Un estudio de chinos residentes en Singapur notificó un aumento del riesgo de cáncer de colon con grasas poliinsaturadas elevadas; y una disminución del riesgo de cáncer rectal (Lee y cols., 1989). Un estudio en Rusia (Zaridze y cols., 1993) notificó una RP de 0,3 (0,1-0,6) para aquellos cuyos consumos estaban en el cuartil superior comparados con el inferior. Riesgos menores de cáncer colorrectal fueron evidentes en un estudio belga (Tuyns y cols., 1987) y otro estudio en los Estados Unidos encontró que las grasas poliinsaturadas tenían asociación protectora en relación con el cáncer de colon en mujeres pero no en hombres (Meyer y White, 1993). Otro estudio no encontró asociación entre el consumo de grasas poliinsaturadas y el riesgo de cáncer colorrectal (Peters y cols., 1992).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido de grasas poliinsaturadas y el riesgo de cáncer colorrectal son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Colesterol

Dos estudios prospectivos de cohortes en los Estados Unidos, uno de hombres (Giovannucci y cols., 1994) y

otro de mujeres (Bostick y cols., 1994), examinaron el consumo de colesterol en la dieta en relación con el riesgo de cáncer de colon. Ninguno de ellos encontró asociación. En un análisis conjunto de 13 estudios de casos y controles de cáncer colorrectal que comprendió 5.287 casos y 10.478 controles, se informó un leve aumento del riesgo con el nivel más elevado de colesterol en la dieta; la razón de posibilidades ajustada en función de la energía fue 1,3 (1,2-1,5) (Howe y cols., 1997).

Un estudio ecológico internacional notificó una correlación positiva entre el consumo de colesterol y la mortalidad por cáncer de colon, luego de ajustarse en función del consumo de grasas y fibras ($r = 0,8$, $p < 0,001$) (Liu y cols., 1979).

El consumo de huevos (véase más adelante) se ha asociado con el riesgo de cáncer de colon en nueve de 11 estudios epidemiológicos (estadísticamente significativos en tres); y con el cáncer rectal en seis de ocho estudios (estadísticamente significativos en dos) (Steinmetz y Potter, 1994). Las asociaciones para huevos, que tienen un contenido elevado de colesterol, por lo general fueron más fuertes que las del propio colesterol.

En estudios realizados en animales se ha demostrado que las dietas complementadas con colesterol promueven el cáncer de colon inducido experimentalmente (véase Steinmetz y Potter, 1994).

Las pruebas sugieren que el colesterol de la dieta puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal, pero el cuadro general también es consistente con la no asociación; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.1.4 Proteínas

Cinco estudios de cohortes y 15 de casos y controles han examinado la relación entre el consumo de proteínas y el riesgo de cáncer colorrectal. Ninguno de los cinco estudios de cohortes encontró asociación entre el consumo de proteínas y el riesgo de este cáncer (Willett y cols., 1990; Bostick y cols., 1994; Giovannucci y cols., 1994; Goldbohm y cols., 1994; Kampman y cols., 1996). Todos ellos fueron controlados en función del consumo de energía. Siete de los estudios de casos y controles no encontraron asociación con el riesgo de cáncer colorrectal (Kune y cols., 1987; Tuyns y cols., 1987; Lee y cols., 1989; Freudenheim y cols., 1990; Whittemore y cols., 1990; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993). Uno encontró asociación protectora (Macquart-Moulin y cols., 1986); en este estudio, los consumos superiores de proteína animal mostraron dis-

minución moderada del riesgo para cáncer de colon ($RP = 0,53$), pero un aumento estadísticamente no significativo en el riesgo, para los consumos superiores de proteína vegetal ($RP = 1,5$; ns).

Siete estudios de casos y controles encontraron que consumos superiores de proteína total se asociaban con aumento del riesgo de cáncer de colon (Jain y cols., 1980; Potter y McMichael, 1986; Lyon y cols., 1987; Slattery y cols., 1988a, 1988b; Gerhardsson de Verdier y cols., 1990; Benito y cols., 1991). La fortaleza de las asociaciones ha diferido entre los estudios. Un estudio de casos y controles realizado en Estocolmo (Suecia) informó un gran aumento del riesgo para cáncer de colon ($RP = 2,2$) en hombres y mujeres en conjunto (Gerhardsson de Verdier y cols., 1990). En otro de casos y controles realizado en Australia, los consumos superiores de proteína se asociaron con aumentos moderados a elevados para el riesgo del cáncer de colon, tanto en hombres como en mujeres (Potter y McMichael, 1986). También se observaron diferencias entre los sexos en un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos, en el cual las RP para hombres en el quintil superior para consumo de proteínas fueron 2,6 (1,3-5,37) y para mujeres 1,5 (0,7-3,0) (Slattery y cols., 1988a) (ajustadas en función del IMC, las fibras y la actividad total), aunque las estimaciones fueron superiores al efectuarse ajustes adicionales en función del calcio pero no de la actividad física (Slattery y cols., 1988b).

Benito y cols. (1981) encontraron una fuerte asociación directa ($RP = 2,5$; $p < 0,05$) con el cáncer colorrectal para hombres y mujeres en conjunto. Un estudio sueco de casos y controles (Gerhardsson de Verdier y cols., 1990) notificó un gran aumento del riesgo de cáncer rectal para hombres y mujeres en conjunto ($RP = 2,5$). En estudios ecológicos que examinaron el consumo per cápita en relación con la mortalidad por cáncer, se encontró que la proteína se correlacionaba fuertemente con el riesgo de cáncer de colon (Armstrong y Doll, 1975; IARC, 1977; Knox, 1977). La correlación fue tan fuerte como la que se observó con la grasa de la dieta, como cabía esperarse, dada la correlación entre estos dos macronutrientes.

Los pocos estudios experimentales realizados en animales que evaluaron la proteína en la dieta son consistentes con un efecto promotor sobre la carcinogénesis del colon (Reddy, 1992).

La proteína de la dieta que no se digiere o absorbe en el intestino delgado es utilizada por la microflora intestinal como fuente de energía, nitrógeno y carbono (Cummings y Macfarlane, 1991). Un grupo de metabo-

litos que surgen de la utilización bacteriana de las proteínas pueden desempeñar un papel causal en el cáncer colorrectal. Entre ellos se incluyen el amonio, que es un promotor potencial del cáncer, y las aminas, que pueden ser nitrosadas, de nuevo por las bacterias del colon, a compuestos *N*-nitrosos (Cummings y cols., 1979; Macfarlane y cols., 1995).

Las pruebas epidemiológicas para afirmar la asociación del consumo de proteínas con el cáncer colorrectal son inconsistentes. Los datos no pueden separarse completamente de los de calorías y grasas; no es posible establecer ninguna conclusión.

3.10.1.5 Alcohol

De los seis estudios de cohortes que compararon la mortalidad por cáncer en alcohólicos con la de la población general (Sundby, 1967; Hakulinen y cols., 1974;

Monson y Lyon, 1975; Adelstein y White, 1976; Robinette y cols., 1979; Schmidt y Popham, 1981), ninguno encontró asociaciones estadísticamente significativas con los cánceres de colon o recto (Cuadro 4.10.5).

De los cinco estudios de cohortes de la población general realizados sobre cáncer de colon, cuatro (Klatsky y cols., 1988; Hirayama, 1989; Stemmermann y cols., 1990; Giovannucci y cols., 1995) hallaron asociaciones significativas con los consumos de alcohol, al igual que los tres estudios de cohortes que informaron sobre el cáncer rectal (Klatsky y cols., 1988; Hirayama, 1989; Stemmermann y cols., 1990), y dos de tres estudios de cohortes (Garland y cols., 1985; Kono y cols., 1986) que no distinguieron entre el cáncer de colon y recto. Una asociación particularmente fuerte se encontró en un estudio de adultos japoneses (Hirayama, 1989), en los cuales el riesgo de morir por cáncer de colon

CUADRO 4.10.5 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO	TAMAÑO DE LA COHORTE NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE ALCOHOL/ CONSUMO	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Garland y cols., 1985	2.107: 49 hombres	Colorrectal	Alcohol total		nd			
Kono y cols., 1986	5.135 hombres: 1.283 muertes	Colorrectal	Alcohol total	³ 2 g/día vs 0	1,4 (0,5-4,0)	Si	No	No
Wu y cols., 1987	11.888: 126	Colorrectal	Alcohol total	Hombres ³ 30 ml/día vs no diario Mujeres ³ 30 mg/día no diario	2,4* 1,5	Si	No	No
Klatsky y cols., 1988	106.203: 92 hombres 111 mujeres	Colon	Alcohol total	³ 3 tragos/ día vs 0	1,2	Si	Si	No
	66	Recto	Alcohol total	³ 3 tragos/ día vs 0	2,6*	Si	Si	No
Hirayama y cols., 1989	265.118: 574 muertes	Colon	Alcohol total	Hombres bebedores diarios vs abstemios Mujeres bebedoras vs abstemias	5,42* 1,9*	Si	No	No
		Recto	Alcohol total	Hombres bebedores vs abstemios	1,39	Si	No	No
Stemmerman y cols., 1990	7.572: 211	Colon	Alcohol total	Hombres ³ 40/oz/mes vs 0	1,4	Si	Si	No
	101	Recto	Alcohol total	³ 40/oz/ mes vs 0	1,9*	Si	Si	No
Giovannucci y cols., 1995	47.931: 205	Colon	Alcohol total	Hombres > 2 vs < 0,25 tragos/día	2,07 (1,29-3,32)	Si	Si	Si
		Colon proximal	Alcohol total	Alcohol elevado + baja metionina + folato	1,95 (0,8-4,73)	Si	Si	Si
		Colon proximal	Alcohol total	Alcohol elevado + baja metionina + folato	2,70 (0,88-8,34)	Si	Si	Si
		Colon distal	Alcohol total	Alcohol elevado + baja metionina + folato	3,88* (1,33-11,3)	Si	Si	Si
		Colon distal	Alcohol total	Alcohol elevado + baja metionina + folato no usan aspirina	7,44* (1,72-32,1)	Si	Si	Si

*p ≤ 0,05 para tendencia o consumo mayor vs inferior

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, zona de residencia, nivel socioeconómico, etnia, peso corporal, hábito de fumar, historia familiar

sigmoide se quintuplicó entre hombres que bebían alcohol diariamente comparados con abstemios (pero no hubo asociación con el riesgo de mortalidad por cáncer de colon proximal).

En una cohorte de hombres en los Estados Unidos (Giovannucci y cols., 1995), se vio aumento del riesgo de cáncer de colon entre bebedores habituales y ex bebedores. La asociación fue particularmente marcada entre aquellos con bajo consumo de folatos o metionina (Giovannucci y cols., 1995) (Cuadro 4.10.5) y en la práctica estuvo esencialmente confinada a estos.

De 18 estudios de casos y controles que examinaron la relación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de colon, dicho consumo se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de colon en nueve (Wynder y Shigematsu, 1967; Williams y Horm, 1977; Pickle y cols., 1984; Potter y McMichael, 1986; Tuyns y cols., 1988; Longnecker, 1990; Hu y cols., 1991; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993) al igual que en nueve de 17 estudios de cáncer rectal (Wynder y Shigematsu, 1967; Williams y Horm, 1977; Kabat y cols., 1986; Potter y McMichael, 1986; Kune y cols., 1987; Freudenheim y cols., 1990; Longnecker, 1990; Choi y Kahyo, 1991; Hu y cols., 1991). (Cuadro 4.10.6.)

De los siete estudios de casos y controles sobre cáncer de colon estratificados por sexo, cuatro notificaron asociación positiva entre una o más medidas de exposición alcohólica y cáncer de colon en hombres (Wynder y Shigematsu, 1967; Williams y Horm, 1977; Potter y McMichael, 1986; Meyer y White, 1993) y dos obtuvieron hallazgos similares en mujeres (Potter y McMichael, 1986; Meyer y White, 1993). De los nueve estudios de cáncer rectal estratificados por sexo, seis informaron asociación significativa con al menos un tipo de bebida alcohólica en hombres (Wynder y Shigematsu, 1967; Kabat y cols., 1986; Potter y McMichael, 1986; Kune y cols., 1987; Freudenheim y cols., 1991; Hu y cols., 1991) y tres encontraron asociación significativa en mujeres (Williams y Horm, 1977; Potter y McMichael, 1986; Freudenheim y cols., 1991). La mayor inconsistencia de los datos en mujeres podría deberse a que en muchas culturas el consumo de alcohol en las mujeres es menor.

Algunos estudios de casos y controles consideraron el efecto modificador potencial de la dieta sobre la asociación entre alcohol y el cáncer colorrectal. Longnecker (1990) encontró que, en hombres, las asociaciones entre el consumo de cinco o más tragos por día (cinco años atrás) y el cáncer del colon derecho y del recto estaban limitados a aquellos con bajo consumo de calcio en la dieta. Este investigador observó el mismo efecto modificador con la vitamina D.

Cerveza

Dos estudios de cohortes examinaron la asociación entre el alcohol y el cáncer de colon y recto en hombres empleados en la industria cervecera (Dean y cols., 1979; Jensen, 1979). En un estudio, hubo una elevada tasa de mortalidad por cáncer rectal, pero no del colon, entre hombres que trabajaban en una cervecería en Dublín comparada con la de otros trabajadores calificados y no calificados de Dublín (tasas de mortalidad normalizadas = 1,6) (Dean y cols., 1979). Sin embargo, no se encontró asociación con el cáncer de colon o recto en el otro estudio (Jensen, 1979). Estos resultados inconsistentes sugieren que podría haber congéneres en las cervezas fuertes (irlandesas) (hechas a partir de cereal tostado) que aumentan el riesgo de cáncer rectal y que no están presentes en las cervezas (danesas) más ligeras. No obstante, en un estudio de cohorte de la población general realizado en el Japón (Hirayama, 1989), los consumidores diarios de cerveza tenían un riesgo 12 veces mayor de mortalidad por cáncer de colon sigmoide, comparado con los abstemios.

Stocks (1957) fue el primero en informar riesgos elevados, aunque no estadísticamente significativos, de cáncer colorrectal entre bebedores diarios de cerveza comparados con los abstemios (RP = 1,4). Posteriormente, se encontró asociación positiva entre la cerveza y el cáncer rectal en hombres en cuatro (Wynder y Shigematsu, 1967; Kabat y cols., 1986; Kune y cols., 1987; Longnecker, 1990) de ocho estudios de casos y controles (Wynder y Shigematsu, 1967; Williams y Horm, 1977; Miller y cols., 1983; Kabat y cols., 1986; Potter y McMichael, 1986; Kune y cols., 1987; Longnecker, 1990; Bidoli y cols., 1992). No se encontró asociación para mujeres en ninguno de estos estudios. En una cohorte de japoneses en Hawái (Stemmermann y cols., 1990) la cerveza se asoció también significativamente con el cáncer de recto en hombres que consumían 15 litros de esta bebida por mes comparado con los abstemios (RR = 3,0).

La cerveza se ha asociado con el cáncer de colon en algunos otros estudios de casos y controles (Wynder y Shigematsu, 1967; Williams y Horm, 1977; Tuyns y cols., 1982; Pickle y cols., 1984; Longnecker, 1990) pero no en otros (Miller y cols., 1983; Potter y McMichael, 1986; Kune y cols., 1987; Ferraroni y cols., 1989; Peters y cols., 1989, 1992; Bidoli y cols., 1992; Meyer y White, 1993).

Vino

Un estudio de prospección informó un aumento del riesgo de cáncer de colon con consumos elevados de vino (Giovannucci y cols., 1994), pero los datos fueron más

CUADRO 4.10.6 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO	NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE ALCOHOL/ CONSUMO	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Tuyns y cols., 1982	142	Colon	Alcohol total	Bebedores vs abstemios	1,4 (0,3-5,7)	Sí	No	No
		Recto	Alcohol total	Bebedores vs abstemios	1,6 (0,5-5,5)	Sí	No	No
	348	Colon	Alcohol (no cer- veza)	Hombres ^a 47,7g/día vs 0	1,4 (nr)	Sí	Sí	No ^c
		Colon	Alcohol (no cerveza)	Mujeres ^a 47,7g/día vs 0	1,0 (nr)			
	348	Colon	Cerveza	Hombres ^a 144 g/día vs 0	1,1 (nr)	Sí	Sí	No ^c
		Colon	Cerveza	Mujeres ^a 144 g/día vs 0	0,9 (nr)			
	194	Recto	Alcohol (no cerveza)	Hombres ^a 47,7g/día vs 0	1,3 (nr)	Sí	Sí	No ^c
		Recto	Alcohol (no cerveza)	Mujeres ^a 47,7g/día vs 0	0,8 (nr)			
	194	Recto	Cerveza	Hombres ^a 144 g/día vs 0	1,1 (nr)	Sí	Sí	No ^c
		Recto	Cerveza	Mujeres ^a 144 g/día vs 0	0,9 (nr)			
Pickle y cols., 1984	58	Colon	Cerveza (comercial)	Vino (comercial) Bebedo- res vsabstemios Hom- bres > 7/sem vs< 1/sem	2,7* (1,3-5,5)	Sí	No	No
		Colon	Vino (comer- cial)	> 7/sem vs< 1/sem	5,3* (nr)	Sí	No	No
	28	Recto	Cerveza (comercial)	> 7/sem vs< 1/sem	1,2 (0,3-2,3)	Sí	No	No
		Recto	Vino (comer- cial)	> 7/sem vs< 1/sem	1,4 (0,5-3,7)	Sí	No	No
	28	Recto	Cerveza (comercial)	> 7/sem vs< 1/sem	0,9 (0,3-2,3)	Sí	No	No
		Recto	Vino (comer- cial)	> 7/sem vs< 1/sem	0,9 (0,3-2,3)	Sí	No	No
Kabat y cols., 1986	218	Recto	Cerveza	Hombres ^a 32 g/día vs 0	3,5*	Sí	Sí	No
		Recto	Cerveza	Mujeres > 8 g/día vs 0	0,7	Sí	Sí	No
	220	Colon	Alcohol total	Hombres > 12,9 g/día vs 0	1,0 (0,5-2,1)	Sí	No	No
		Colon	Alcohol total	Mujeres > 12,9 g/día vs 0	2,0 (0,9-4,5)	Sí	No	No
	220	Colon	Cerveza	Hombres vaso/sem	1,0 (0,99-1,01)	Sí	No	No
		Colon	Cerveza	Mujeres vaso/sem	1,01 (0,95-1,06)			
	220	Colon	Vino	Hombres vaso/sem	1,02 (0,98-1,06)	Sí	No	No
		Colon	Vino	Mujeres vaso/sem	1,04 (0,98-1,11)			
	220	Colon	Licores	Hombres vaso/sem	1,08* (1,03-1,13)	Sí	No	No
		Colon	Licores	Mujeres vaso/sem	1,13* (1,01-1,27)			
	199	Recto	Alcohol total	Hombres > 12,9 g/día vs 0	0,7 (0,4-1,5)	Sí	No	No
		Recto	Alcohol total	Mujeres > 12,9 g/día vs 0	1,5 (0,6-3,7)	Sí	No	No
	199	Recto	Cerveza	Hombres vasos/sem	1,0 (0,98-1,01)	Sí	No	No
		Recto	Cerveza	Mujeres vasos/sem	0,97 (0,92-1,03)			
Peters y cols., 1989	106	Colon	Alcohol total	^a 70g/día vs £ 9	1,6 (0,6-3,7)	Sí	Sí	No
		Recto	Alcohol total	^a 70g/día vs £ 9	1,4 (0,4-4,5)	Sí	Sí	No
	231	Colon	Alcohol total	Hombres > 15g/sem vs 0	1,1	Sí	Sí	Sí
		Colon	Alcohol total	Mujeres > 15g/sem vs 0	0,6			
	367	Colon	Alcohol total	> 5 tragos/día vs 0	1,8*	Sí	Sí	No
		Recto	Alcohol total	> 5 tragos/día vs 0	1,5*	Sí	Sí	No
	251	Colon	Alcohol total	> 10 kg/año vs < 10 kg/año	6,4*(nr)	Sí	Sí	No
		Recto	Alcohol total	Hombres ^a 6 kg/año vs	2,1*(nr)	Sí	Sí	No
	225	Recto	Alcohol total	< 6 kg/ año				
		Recto	Alcohol total	Mujeres > 6 kg/ año vs	nd	Sí	Sí	No
	225	Recto	Alcohol total	< 6 kg/ año				
		Recto	Alcohol total	Mujeres > 6 kg/ año vs	nd	Sí	Sí	No
	63	Colon	Alcohol total	Hombres, bebedores fuer- tes vs no bebedores	0,8	Sí	Sí	No
		Recto	Alcohol total	Mujeres, bebedoras fuer- tes vs no bebedoras	4,8*			

CUADRO 4.10.6 (Continuación)

AUTOR, AÑO	NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE ALCOHOL/ CONSUMO	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Peters y cols., 1992	746	Colon	Cerveza	vs alcohol total	1,06	Si	Si	No
			Licor	vs alcohol total	1,11*	Si	Si	No
			Vino blanco	vs alcohol total	1,35	Si	Si	No
			Vino tinto	vs alcohol total	0,98	Si	Si	No
Bidoli y cols., 1992	123	Colon	Vino	Tercil S vs I	1,3 (nr)	Si	Si	No
			Cerveza	Tercil S vs I	1,4 (nr)	Si	Si	No
			Licores	Tercil S vs I	1,6 (nr)	Si	Si	No
	125	Recto	Vino	Tercil S vs I	1,5 (nr)	Si	Si	No
			Cerveza	Tercil S vs I	1,1 (nr)	Si	Si	No
			Licores	Tercil S vs I	1,0 (nr)	Si	Si	No
Meyer y White, 1993	424	Colon	Alcohol total	Hombres ^a 30g/día vs 0	2,6*	Si	Si	No
				Mujeres ^a 30g/ día vs 0	2,5*	Si	Si	No

* p ≤ 0,05 para tendencia o consumo superior vs inferior
nr: no reportado
^a Ajustado también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, zona de residencia, nivel socioeconómico, etnia, peso corporal, hábito de fumar, historia familiar
^b Hombres y mujeres respectivamente
^c Ajustado en función del consumo de grasas saturadas

consistentes con el efecto global del alcohol que con el propio vino.

Como se muestra en el Cuadro 4.10.6, tres estudios de casos y controles han encontrado asociación protectora con el vino (Williams y Horm, 1977; Meyer y White, 1993; Centonze y cols., 1994), mientras que otros nueve no encontraron asociación (Wynder y Shigematsu, 1967; Manousos y cols., 1983; Pickle y cols., 1984; Potter y McMichael, 1986; Kune y cols., 1987; Ferraroni y cols., 1989; Longnecker, 1990; Bidoli y cols., 1992; Peters y cols., 1992). Exceptuando un estudio australiano de casos y controles que indicó una débil asociación en mujeres solamente (Potter y McMichael, 1986), todos los otros estudios de cáncer rectal no mostraron asociación específica con el vino (Wynder y Shigematsu, 1967; Williams y Horm, 1977; Pickle y cols., 1984; Kabat y cols., 1986; Kune y cols., 1987; Peters y cols., 1989; Longnecker, 1990).

Licores

El consumo de licores se ha asociado positivamente tanto con el cáncer de colon (Williams y Horm, 1977; Potter y McMichael, 1986; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993) como con el de recto (Potter y McMichael, 1986). Otros estudios no encontraron asociación (Wynder y Shigematsu, 1967; Manousos y cols., 1983; Kabat y cols., 1986; Ferraroni y cols., 1989; Peters y cols., 1989; Longnecker, 1990; Bidoli y cols., 1992), y un estudio australiano de casos y controles encontró asociación protectora con el cáncer rectal en hombres (Kune y cols., 1987).

Los cánceres de colon y recto se han correlacionado positivamente con el consumo de alcohol, incluida la cerveza, en estudios geográficos y de tendencias en el tiempo. No se han encontrado claras diferencias entre hombres y mujeres (Breslow y Enstrom, 1974; Enstrom, 1977; McMichael, 1979; Potter y cols., 1982).

Los estudios realizados en animales han demostrado que el etanol, administrado como parte de la dieta, tiene efectos cocarcinogénicos. Por ejemplo, el alcohol eleva la carcinogénesis rectal inducida por la dimetilhidrazina (DMH) en ratas (Seitz y cols., 1984).

Se han planteado varios mecanismos para el efecto carcinogénico del alcohol. Se ha propuesto una acción local del etanol sobre el tejido a través del efecto como solvente o citotóxico. Sin embargo, este mecanismo podría ser de mayor importancia en la parte superior del tracto alimenticio donde la concentración de etanol es mayor (Baraona y cols., 1974). Se conoce también que el alcohol induce a enzimas microsomales que convierten los procarcinógenos en formas más activas (Seitz y cols., 1981) y que inhiben la reparación del ADN (Farinati y cols., 1985). Finalmente, el consumo de alcohol puede tener un efecto indirecto a través de deficiencias asociadas de nutrientes, tales como hierro, zinc, riboflavina, piridoxina, vitamina E y quizás, en particular, de folatos (véase más adelante) (Garro y Lieber, 1990).

En resumen, la mayoría de los estudios epidemiológicos han informado ya sea un aumento del riesgo o no asociación entre el consumo de alcohol y los cánceres

de colon y recto. Las inconsistencias en los resultados pueden ser consecuencia del pequeño número de casos en algunos estudios o el resultado de diferencias en los grupos controles, en los métodos de evaluar el consumo, y en las bebidas preferidas en los países y entre hombres y mujeres. El consumo elevado de alcohol probablemente incrementa el riesgo de cánceres de colon y recto. El efecto por lo general parece estar relacionado con el consumo total de etanol, independientemente del tipo de bebida.

4.10.1.6 Vitaminas

Carotenoides

Los estudios de “b-carotenos” en los alimentos han usado hasta hace muy poco las tablas de alimentos que incluían otros carotenoides (particularmente a-carotenos) en los cálculos del consumo de b-carotenos. En lo que sigue, utilizamos la descripción seleccionada por los autores de los estudios, pero esta inexactitud debe tenerse presente.

El estudio prospectivo de una cohorte en los Estados Unidos que examinó el consumo total de b-carotenos (dieta más suplementos) en asociación con el riesgo de cáncer de colon en mujeres, no encontró asociación sustancial ($RR = 0,8, 0,5-1,2$) (Bostick y cols., 1993).

De ocho estudios de casos y controles, cinco (La Vecchia y cols., 1988; Lee y cols., 1988; Freudenheim, 1990; Whittemore y cols., 1990; Zaridze, 1993) informaron que consumos más elevados de b-carotenos se asociaban con una disminución del riesgo de cáncer colorrectal, y tres (Tuyns y cols., 1987; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993) no encontraron relación. Los estudios que encontraron una disminución del riesgo con consumos superiores han sido inconsistentes en el grado de la posible protección conferida. Por ejemplo, un estudio de casos y controles realizado en el norte de Italia encontró que consumos elevados de b-carotenos mostraban asociación moderadamente protectora, tanto para el cáncer de colon como para el de recto (La Vecchia y cols., 1988). En un estudio de chinos residentes en Singapur, se encontró una disminución moderada del riesgo para el cáncer rectal, pero no hubo relación con el cáncer de colon (Lee y cols., 1989). Un estudio de chinos residentes en los Estados Unidos indicó que los sujetos que se encontraban en el cuantil más elevado para el consumo de b-carotenos tenían una leve disminución del riesgo, pero solo para el cáncer de colon (Whittemore y cols., 1990). Las diferencias de sexo fueron evidentes en otro estudio realizado en los Estados Unidos, en el cual los consumos más elevados de b-carotenos mostraron asociaciones protectoras moderadas con el cáncer rectal en hombres, pero solo asociaciones débilmente protectoras en mu-

jer (Freudenheim y cols., 1990). La asociación protectora más marcada se observó en un estudio de casos y controles realizado en Rusia, el cual informó una RP de 0,2 (0,1-0,5; $p = 0,002$) para los sujetos que estaban en el cuantil superior de consumo de b-carotenos (Zaridze y cols., 1993). Otro estudio más, realizado en España, sugiere también riesgos menores con consumos mayores.

Al igual que con otros microconstituyentes que se encuentran en abundancia en las hortalizas y frutas, no está claro si esta asociación refleja los efectos anticarcinogénicos de los b-carotenos (o carotenoides) per se o los de otros compuestos fitoquímicos que están presentes en los alimentos con elevado contenido en carotenoides.

Las dietas ricas en carotenoides posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer colorrectal.

Vitamina C

Un estudio de cohorte ha notificado una disminución del riesgo de cáncer de colon con consumos elevados de vitamina C (Stemmermann y cols., 1984), pero otro no confirmó estos hallazgos (Bostick y cols., 1993).

De 11 estudios de casos y controles de cáncer de colon o colorrectal combinados, siete fueron nulos (Bjelke, 1973; Jain y cols., 1980; Pickle y cols., 1984; Tuyns y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1988; Graham y cols., 1988; West y cols., 1989), tres indicaron riesgos reducidos estadísticamente significativos con mayor consumo de vitamina C en la dieta (o un índice) (Heilbrun y cols., 1981; Macquart-Moulin, 1986; Kune y Kune, 1987) y uno encontró un aumento en el riesgo en mujeres pero no en hombres (Potter y McMichael, 1986).

De ocho estudios de casos y controles de cáncer rectal que examinaron el consumo de vitamina C, tres observaron reducciones estadísticamente significativas en el riesgo, sobre todo en mujeres (Kune y Kune, 1987; Potter y McMichael, 1986; Freudenheim, 1990); cuatro estudios fueron eventualmente nulos (Heilbrun y cols., 1981; Pickle y cols., 1984; Tuyns y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1988) y uno sugirió aumento del riesgo (Jain y cols., 1990); en cinco, la asociación fue estadísticamente significativa.

Un estudio de casos y controles de pólipos adenomatosos informó que los controles tenían mayores consumos de vitamina C que los casos (Benito y cols., 1993). Otro no encontró asociación para la vitamina C (Olsen y cols., 1994).

El efecto protector de la vitamina C puede ser el resultado de su efecto beneficioso sobre la formación de

nitrosaminas fecales y de otros mutágenos fecales (Bruce y cols., 1977; Dion y cols., 1982).

Como con otros microconstituyentes que son abundantes en las hortalizas y las frutas, no está claro si esta asociación refleja los efectos anticarcinogénicos de la vitamina C per se, o los de otros compuestos fitoquímicos que se encuentran en los alimentos ricos en vitamina C.

El consumo elevado de vitamina C en la dieta puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal, pero las pruebas son, hasta el momento, insuficientes.

Folatos y metionina

El consumo total de folatos y los folatos de la dieta no se asociaron con diferencias en el riesgo de cáncer de colon en una cohorte de hombres en los Estados Unidos (Giovannucci y cols., 1995). Sin embargo, los hombres en el cuantil superior frente al inferior de consumo de metionina tuvieron un riesgo débilmente menor de desarrollar cáncer de colon ($RR = 0,7$; $0,4-1,0$). Los aumentos en el riesgo de cáncer de colon fueron también evidentes para hombres cuyos consumos de folatos y metionina fueron menores y cuyos consumos de alcohol fueron altos. Los autores notaron además que, entre aquellos con alto consumo de folatos, parece haber poco aumento del riesgo con un consumo mayor de alcohol.

Resultados similares obtuvieron los mismos investigadores para la relación entre folatos, metionina, alcohol y pólipos adenomatosos en la misma cohorte (Giovannucci y cols., 1993). En un estudio de casos y controles, los creadores de la hipótesis folatos/cáncer colorrectal (Freudenheim y cols., 1991) encontraron menores riesgos tanto de cáncer de colon como de recto en asociación con consumos elevados de folatos.

Han sido propuestos los mecanismos por los cuales los donadores de grupos metilo pueden intervenir en la carcinogénesis colorrectal. La deficiencia crónica de metionina o colina causa alteraciones de la metilación del ADN y produce tumores en ratas y ratones (Hoffman, 1984). La deficiencia de ácido fólico puede tener efectos relacionados (Yunis y Soreng, 1984). Tanto la hipo como la hipermetilación del ADN caracterizan las primeras etapas del proceso carcinogénico (Feinberg y cols., 1988; Hoffmann, 1984; Goelz y cols., 1985).

Las pruebas epidemiológicas, junto al posible papel biológico de los donantes de grupos metilo, sugieren que los consumos elevados, tanto de folatos como de metionina, pueden disminuir el riesgo de cáncer colorrectal, pero aún son insuficientes.

Vitamina E

Un estudio prospectivo de una cohorte de mujeres en Iowa encontró una fuerte asociación protectora entre la vitamina E total y el riesgo de cáncer de colon ($RR = 0,4$, $0,2-0,8$); esto, sin embargo, fue casi totalmente atribuible a la vitamina E de los suplementos, en oposición a la de la dieta (Bostick y cols., 1993). El riesgo relativo ajustado en función de la edad para niveles de consumo superiores solo de la vitamina E de la dieta fue $0,7$ ($0,5-1,1$); luego de un ajuste adicional en función del consumo de energía, la talla, el número de partos, el consumo de suplementos de vitamina A y el consumo de carnes bajas en grasa, el riesgo relativo fue $1,0$. Se señaló que el intervalo de variación de consumo de vitamina E en la dieta en esta cohorte era muy estrecho.

Otros dos estudios de cohortes, una de cáncer de colon en mujeres estadounidenses y otra de cánceres tanto de colon como de recto en hombres estadounidense de origen japonés, no encontraron asociación para el consumo de vitamina E (Heilbrun y cols., 1989; Willett y cols., 1990).

Los hallazgos de los estudios de casos y controles no han mostrado en forma clara asociación sustancial entre la vitamina E de la dieta y el cáncer colorrectal (Lee y cols., 1989; Freudenheim y cols., 1990; Benito y cols., 1991; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993).

Los hallazgos de cinco estudios prospectivos sugieren que el nivel sérico de α -tocoferol, forma predominante de la vitamina E en sangre, fue inferior en los sujetos que posteriormente desarrollaron cáncer colorrectal que en los controles. Los datos obtenidos en estos estudios, cuando se reunieron, demostraron un riesgo relativo de $0,6$ ($0,4-1,0$) para el cuartil superior comparado con el inferior de nivel sérico de α -tocoferol (Longnecker y cols., 1992).

Los resultados de siete estudios en animales, de vitamina E y cáncer de colon por carcinogénesis inducida, que fueron revisados por Knekt en 1991, han sido inconsistentes, pues hay estudios que demuestran inhibición tumoral, estimulación tumoral, o ningún efecto de la vitamina E. Los posibles efectos antineoplásicos de la vitamina E (véase Knekt, 1991) incluyen su función como antioxidante y su papel en la eliminación de radicales libres.

La evaluación de la vitamina E en las dietas es problemática, de modo que la medición de los niveles sanguíneos prediagnósticos es de particular relevancia aunque, por supuesto, estos no distinguen entre el origen alimentario o por suplementos.

Las pruebas sobre dietas con alto contenido de vitamina E y el riesgo de cáncer colorrectal son relativa-

mente nulas, pero hay evidencias de que niveles prediagnósticos elevados en sangre se asocian con menor riesgo de desarrollo posterior de cáncer. Las pruebas sugieren que consumos superiores de vitamina E pueden reducir el riesgo de cáncer colorrectal, pero aún son insuficientes.

4.10.1.7 Minerales

Calcio, vitamina D

De tres estudios de cohortes que han investigado la relación entre la vitamina D y el cáncer colorrectal, dos sugieren asociación protectora (Garland y cols., 1985; Bostick y cols., 1993), mientras que el tercero fue nulo (Willett y cols., 1990; Kampman y cols., 1994).

Un estudio anidado de casos y controles mostró un riesgo relativo de 0,3 para el cáncer de colon en individuos con un nivel sérico prediagnóstico de vitamina D de 25-OH mayor que o igual que, comparado con los de menor que 20 ng/ml (Garland y cols., 1989).

Dos estudios de casos y controles demostraron disminuciones no significativas del riesgo (Benito y cols., 1991; Peters y cols., 1992).

Ocho estudios de cohortes (Garland y cols., 1985; Wu y cols., 1987; Stemmerman y cols., 1990; Willett y cols., 1990; Bostick y cols., 1993; Kampman y cols., 1994; Kearney y cols., 1996; Heilbrun y cols., 1985) han examinado la asociación entre el consumo de calcio y el cáncer colorrectal. De 16 estimaciones de riesgo relativo, solo una menor de 1,0, con significación estadística (Garland y cols., 1985).

Quince estudios de casos y controles han examinado la asociación entre el calcio y el cáncer colorrectal (Macquart-Moulin y cols., 1986; Slaterry y cols., 1988; Lee y cols., 1989; Whittemore y cols., 1990; Peters y cols., 1992; Meyer y White, 1993; Tuyns y cols., 1987; Freudenheim y cols., 1990; Negri y cols., 1990; Benito y cols., 1990; Kune y cols., 1987; Graham y cols., 1988; Kampman y cols., 1994b; Zaridze y cols., 1993; Arbmán y cols., 1992). De 25 RP presentadas, seis mostraron disminución estadísticamente significativa del riesgo; una, elevación del riesgo estadísticamente significativa, y las 18 restantes fueron nulas.

Los estudios que informaron sobre pólipos (Macquart-Moulin y cols., 1986; Benito y cols., 1993) demostraron asociación nula con el consumo de calcio en la dieta.

Un metanálisis realizado por Bergsma-Kadijk y cols. (1996) estimó un riesgo relativo general de 0,89 (0,79-1,01) para 24 estudios.

Algunos estudios ecológicos han demostrado correlaciones inversas entre el calcio, la vitamina D y el consumo de leche y la mortalidad por cáncer colorrectal (Sorenson y cols., 1988; Emerson y Weiss, 1992).

En estudios realizados en animales, la administración de calcio tiene un efecto beneficioso sobre la proliferación celular del epitelio del colon (Wargovich y cols., 1983, 1984; Bird y cols., 1986).

Se ha propuesto un mecanismo por el cual la vitamina D y el calcio pueden proteger contra los cánceres colorrectales (Newmark y cols., 1984), que comprende la unión de los ácidos biliares y los ácidos grasos para formar jabones inertes, y la existencia de efectos directos sobre el ciclo celular que resultan en la reducción de la proliferación e incremento de la diferenciación terminal de las células epiteliales del colon (Newmark y cols., 1984). Hasta ahora, no existen claras pruebas en humanos para estos efectos. Algunos ensayos clínicos (Lipkin y cols., 1985; Lipkin y cols., 1989; Wargovich y cols., 1992; Bostick y cols., 1995), pero no todos (Bostick y cols., 1993; Baron y cols., 1995) han demostrado que la administración de suplementos de calcio puede producir algún efecto beneficioso sobre la proliferación celular del epitelio colorrectal. El papel propuesto para la vitamina D está íntimamente relacionado con sus funciones en el metabolismo del calcio (Haynes y Murad, 1985); como con el calcio, se ha demostrado que la vitamina D reduce la proliferación celular en las líneas de células del colon humano in vitro (Lointier y cols., 1987) y la proliferación celular del epitelio del colon en roedores (Pence y Buddingh, 1988).

Las pruebas sugieren que la vitamina D puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal, pero hasta el presente son insuficientes. Las pruebas sobre el calcio sugieren que puede haber una muy débil reducción global del riesgo, pero la conclusión conservadora es que posiblemente no haya relación.

Selenio

La mayor parte de los estudios epidemiológicos analíticos han sido estudios de prospección que se basan en determinaciones de selenio en el plasma o en las uñas de los pies. Los hallazgos de estos estudios, basados a menudo en un pequeño número de casos, no aportan una clara prueba de asociación, específicamente con el cáncer colorrectal (Nomura y cols., 1987; Schober y cols., 1987; Knekt y cols., 1988, 1990; van der Brandt y cols., 1993; Garland y cols., 1995), aunque hay datos que sugieren asociaciones entre los niveles prediagnósticos de selenio y el cáncer en general (Salonen y cols., 1984).

Estudios ecológicos de los patrones de mortalidad por cáncer han sugerido una asociación protectora entre el consumo de selenio y el cáncer colorrectal (Schrauzer y cols., 1977; Clark y cols., 1991).

Estos datos sugieren que el selenio de la dieta posiblemente no esté relacionado con el riesgo de cáncer colorrectal.

Hierro

Utilizando los datos de la Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES), Stevens y cols. (1988, 1994) encontraron una asociación entre los depósitos orgánicos de hierro (medidos por TIBC y niveles de saturación de transferrina) y las tasas globales de incidencia de cáncer en hombres. El análisis posterior de los datos de esta encuesta ha demostrado que el riesgo de cáncer de colon, asociado con el consumo de hierro, se elevaba para hombres y mujeres, con una RP ajustada de 1,5 (1,4-1,6) para el colon proximal en mujeres. Ellos también confirmaron que los casos de cáncer colorrectal tenían niveles de hierro sérico más elevados, aunque estos sugerían diferencias por sexo y subsitios, quizá debido, fundamentalmente, al pequeño número de hombres o mujeres (Wurzelmann y cols., 1996).

Varios estudios de casos y controles han obtenido algunos datos adicionales pero inconsistentes. Un estudio realizado en California encontró asociación significativa entre el riesgo de cáncer de colon y los consumos de hierro, tanto en hombres como en mujeres, pero esta se convirtió en no significativa luego de ajustarse en función de los efectos de proteínas (Peters y cols., 1992). Sin embargo, en un estudio de casos y controles efectuado en Bélgica se encontró que los casos habían consumido menos hierro (Tuyns y cols., 1987a), al igual que en dos estudios de pólipos colorrectales (Macquart-Moulin y cols., 1987; Hoff y cols., 1992). Un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos encontró que un aumento del riesgo de cáncer rectal en hombres estaba asociado con altos consumos de hierro (Freudenheim y cols., 1990).

Un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos examinó los depósitos orgánicos de hierro y encontró que los niveles séricos de ferritina se asociaban con el aumento del riesgo de adenoma (Nelson y cols., 1994). Un estudio finlandés de casos y controles (Knekt y cols., 1994) notificó también un aumento del riesgo de cáncer colorrectal en personas cuyos niveles de saturación de transferrina excedían el 60%. El riesgo relativo ajustado en función de la edad, el sexo y el hábito de fumar para cáncer colorrectal, comparado con los de niveles inferiores, fue 3,0,

Un estudio ecológico realizado en Alemania, que investigó la correlación entre las tasas de mortalidad regional y los datos de consumo nutricional obtenidos en una encuesta nacional, encontró correlaciones signifi-

cativas entre las tasas de mortalidad por cánceres de colon y recto en hombres y los consumos de hierro (Boeing y cols., 1985).

Se ha sugerido que consumos elevados de hierro en la dieta pueden elevar la generación, en el interior del colon, de radicales libres y que esto podría explicar la asociación entre el consumo elevado de carnes y el aumento del riesgo de cáncer de colon (Babbs, 1990; Nelson, 1987). Como parte de esta teoría, se ha sugerido también que los fitatos (que se encuentran principalmente en los cereales) podrían brindar protección al quelar el hierro inorgánico de la dieta y de esta manera reducir la producción de radicales hidroxilo (Nelson, 1987, 1992; Weinberg, 1994).

Las pruebas sugieren que el consumo de hierro puede aumentar el riesgo de cáncer colorrectal, pero son, hasta ahora, insuficientes.

4.10.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.10.2.1 Cereales

Internacionalmente, el riesgo del cáncer de colon ha demostrado ser menor en las poblaciones que comen dietas tradicionales basadas en cereales, por ejemplo en Asia y en partes de África.

Solo unos pocos estudios analíticos han informado específicamente sobre cereales y riesgo de cáncer colorrectal. Debido a que los estudios que han notificado las asociaciones con cereales han incluido diversas exposiciones alimentarias, incluidos los cereales del desayuno, granos, panes integrales y, en algunas ocasiones, alimentos feculentos, los resultados son diversos.

Cinco estudios de casos y controles han examinado los consumos de cereales integrales o la preferencia por ellos frente a productos refinados y han encontrado asociación con la reducción del riesgo, pero más para el cáncer de colon que para el de recto (La Vecchia y cols., 1988; Tuyns y cols., 1988; Peters y cols., 1989; Bidoli y cols., 1992; Thun y cols., 1992). La magnitud de la reducción del riesgo varía de estudio en estudio. Un estudio de casos y controles realizado en Bélgica (Tuyns y cols., 1988) informó que los sujetos cuyo consumo directo de cereales y de productos de harina de cereales se encontraba en el cuartil superior presentaban un riesgo moderadamente menor de cáncer de colon (RP = 0,7; $p < 0,05$) cuando se compararon con aquellos cuyo consumo estaba en el cuartil inferior, pero no hubo cambios sustanciales en el riesgo para el cáncer rectal. Reducciones pequeñas del riesgo de cáncer de colon se observaron también en otros tres estudios de

casos y controles (La Vecchia y cols., 1988; Peters y cols., 1989; Bidoli y cols., 1992). En dos de estos estudios (La Vecchia y cols., 1988; Peters y cols., 1989), los sujetos cuyos consumos de cereales integrales estaban en el cuantil superior no mostraron diferencia en el riesgo relativo comparado con los del cuantil inferior. Sin embargo, en el estudio de Bidoli y cols. (1992), el riesgo de cáncer rectal se redujo significativamente ($RP = 0,3$; $p = 0,002$) en sujetos que estaban en el tercil superior para el consumo de pan integral y pasta.

En cinco estudios de casos y controles no se halló asociación (Manousos y cols., 1983; Miller y cols., 1983; Kune y cols., 1987; Centoze y cols., 1994; Kampman y cols., 1996). Tres estudios de casos y controles de cáncer colorrectal notificaron aumentos del riesgo con consumo elevado de pasta y arroz pero no asociación con el consumo de pan (Macquart-Moulin y cols., 1986), riesgos elevados, tanto con pan como con polenta, pero, como se señaló previamente, asociación protectora con el pan integral y la pasta (Bidoli y cols., 1992), y aumento del riesgo con cereales (Benito y cols., 1990).

Existe una correlación inversa entre las tasas de mortalidad por cáncer de colon, tanto en hombres como en mujeres, y el consumo de cereal per cápita (Armstrong y Doll, 1975).

La diversidad de cereales y de sus productos prácticamente impide realizar un resumen que evalúe la asociación con los riesgos de cáncer colorrectal. Puede haber diferencia en los efectos entre los productos de cereales integrales y refinados. La mayor parte de las estimaciones de riesgo, no obstante, son o bien menores de 1,0 o nulas. Las pruebas sugieren que los cereales pueden reducir el riesgo de cáncer colorrectal, pero hasta el momento son insuficientes.

4.10.2.2 Raíces y tubérculos

Un estudio de casos y controles realizado en Bélgica encontró un riesgo reducido no significativo ($RP = 0,86$, p para la tendencia = 0,44), asociado con el consumo de papas (Tuyns y cols., 1988). La RP para el cáncer rectal fue estadísticamente significativa (0,7, p para la tendencia = 0,61). Otro estudio de casos y controles efectuado en Francia informó que el aumento del consumo de papa se asociaba con una pequeña reducción del riesgo de cáncer colorrectal ($RP = 0,68$, ns) (Macquart-Moulin y cols., 1986). En un estudio alemán de casos y controles (Kampman y cols., 1995) se observó una reducción similar en el riesgo de cáncer de colon asociada con consumos elevados de papa ($RP = 0,67$, 0,4-1,2). Otro estudio de casos y controles realizado en la Argentina indicó que los sujetos que eran grandes consumidores de papas tenían un riesgo

significativamente menor de cáncer de colon comparados con sujetos del cuantil más bajo (Iscovich y cols., 1992). Otros tres estudios de casos y controles no hallaron asociación sustancial entre el consumo de tubérculos y el riesgo de cáncer de colon (La Vecchia y cols., 1988; Bidoli y cols., 1992; Steinmetz y cols., 1993), aunque Bidoli y cols. (1992) notaron que los sujetos que estaban en el tercil superior para el consumo de papas tenían un riesgo algo mayor de cáncer rectal ($RP = 1,5$, ns). Un estudio de casos y controles llevado a cabo en España indicó que el mayor consumo de papas se asociaba con un riesgo muy elevado de cáncer colorrectal ($RP = 2,2$; $p < 0,05$) (Benito y cols., 1990).

Las pruebas sobre raíces y tubérculos, incluidas especialmente las papas, son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.2.3 Hortalizas y frutas

Hortalizas y frutas -cáncer de colon

Cuatro estudios prospectivos en los Estados Unidos han examinado el consumo de hortalizas y frutas en relación con el riesgo de cáncer de colon. El estudio de los Adventistas del Séptimo Día notificó RR de 0,7 (0,4-1,1) y 1,7 (0,9-3,4) para consumos superiores de ensalada verde para mujeres y hombres, respectivamente (Phillips y Snowdon, 1985). Un amplio estudio de una cohorte en los Estados Unidos informó RR de 0,6 (0,5-0,9) y 0,8 (ns) para consumos superiores de hortalizas para mujeres y hombres, respectivamente; además se notificaron asociaciones protectoras con hortalizas crudas, hortalizas de hoja verde, crucíferas y zanahorias, para ambos sexos (Thun y cols., 1992). En una cohorte de ancianos en los Estados Unidos, se observaron asociaciones protectoras para varias categorías de hortalizas y frutas en mujeres, pero los consumos superiores se asociaron con aumento del riesgo en hombres (Shibata y cols., 1992). (Cuadro 4.10.7.)

En la cohorte de mujeres de Iowa se informaron RR de 0,7 (0,5-1,1) y 0,7 (0,5-1,0) para consumos elevados de hortalizas y ajo, respectivamente, pero hubo asociaciones de menor importancia para otros grupos de hortalizas y frutas examinados (Steinmetz y cols., 1994).

De los 21 estudios de casos y controles que evaluaron la asociación entre consumo de hortalizas y frutas y riesgo de cáncer de colon, 17 encontraron algún grado de reducción del riesgo con consumos superiores de, al menos, una categoría de hortaliza o fruta (Cuadro 4.10.8). La disminución del riesgo de cáncer de colon ha sido particularmente consistente para hortalizas crudas y hortalizas verdes, para las cuales tres de cuatro, y cuatro de cinco estudios, respectivamente, han demostrado asociaciones protectoras. Para hortalizas

CUADRO 4.10.7 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE COLON: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO	TAMAÑO DE LA COHORTE NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES
Phillips y Snowdon, 1985, EUA	25.943 Adventistas del Séptimo Día: 182	Ensalada verde	Hombres ^a 7/sem vs < 4/sem	1,7 (0,9-3,4)	Si	No	Si
		Ensalada verde	Mujeres ^a 7/sem vs < 4/sem	0,7 (0,4-1,1)	Si	No	No
Thun y cols., 1992, EUA	764.343 adultos: 1.150 muertes por colon, 5.746 controles pareados	Hortalizas	Hombres quintil S vs I	0,8 (0,6- 1,0)	Si	No	No
		Hortalizas	Mujeres quintil S vs I	0,6 (0,5-0,9)	Si	No	No
		Plantas	Hombres quintil S vs I	0,8 (0,6-1,0)	Si	No	No
		Plantas	Mujeres quintil S vs I	0,6 (0,5-0,9)	Si	No	No
Shibata y cols., 1992, EUA	11.580 ancianos: 202	Todas las hortalizas y frutas	Hombres ^a 7,9/día vs < 5,5/día	1,5 (0,9-2,5)	Si	Si	No
		Todas las hortalizas y frutas	Mujeres 8,3/día vs < 5,9/día	0,6 (0,4-1,0)	Si	Si	No
		Todas las hortalizas	Hombres ^a 4,5/día vs < 3,0/día	1,4 (0,8-2,3)	Si	Si	No
		Todas las hortalizas	Mujeres ^a 4,8/día vs < 3,2/día	0,7 (0,5- 1,2)	Si	Si	No
		Todas las frutas	Hombres ^a 3,2/día vs < 2,2/día	1,1 (0,7-1,8)	Si	Si	No
		Todas las frutas	Mujeres ^a 3,7/día vs < 2,4/día	0,5* (0,3-0,8)	Si	Si	No
		Hortalizas verdeoscuro	Hombres ^a 0,3/día vs < 0,1/día	2,3* (1,3-3,9)	Si	Si	No
		Hortalizas verdeoscuro	Mujeres ^a 0,53/día vs < 0,13/día	1,0* (0,6-1,7)	Si	Si	No
Steinmetz y cols., 1994, EUA	41.837 mujeres: 212	Todas las hortalizas y frutas	> 47,0/sem vs < 24,6/sem	0,9 (0,6- 1,4)	Si	No	Si
		Hortalizas	> 30,4/sem vs < 15,1/sem	0,7 (0,5-1,1)	Si	No	Si
		Hortalizas de hoja verde	> 5,5/sem vs < 1,5/ sem	0,9 (0,6-1,3)	Si	No	Si
		Hortalizas crucíferas	> 4,0/sem vs < 1,5/ sem	1,1 (0,7-1,7)	Si	No	Si
		Ajo	^a 1,0/sem vs 0/ sem	0,7 (0,5-1,0)	Si	No	Si
		Zanahoria	^a 3,0/sem vs < 0,5/ sem	1,1 (0,7-1,5)	Si	No	Si
		Legumbres	^a 1,0/sem vs 0/ sem	1,0 (0,7-1,4)	Si	No	Si

* p < 0,05

crucíferas, 8 de 12 estudios han encontrado riesgos disminuidos con consumos elevados y los hallazgos de tres de los restantes estudios fueron nulos. Un metanálisis de seis estudios de casos y controles sobre consumo de hortalizas y riesgo de cáncer de colon, realizado por Trock y cols. (1990), calculó una RP conjunta de 0,48 (0,41-0,57) para los cuantiles superior frente a inferior de consumo de hortalizas.

En una revisión hecha por Steinmetz y Potter (1991) se señala que el estudio de Lee y cols. (1989) da a entender que el consumo de hortalizas tiene un efecto más beneficioso para los ancianos debido a que el efecto protector del consumo elevado de hortalizas crucíferas solo se encontró en personas de más de 60 años. Sin embargo, la sugerencia de que la edad puede desempeñar un papel no se sustenta por el estudio de Young (1988), quien notificó que un menor riesgo de cáncer

de colon asociado al mayor consumo de hortalizas crucíferas y de ensalada de lechuga estaba presente en todas las edades.

Pocos estudios han informado que el consumo elevado de hortalizas y frutas aumenta el riesgo de cáncer de colon. Sin embargo, un estudio realizado por Tajima y cols. (1985) en el Japón observó que consumos elevados de muchas de las hortalizas y frutas se asociaban con riesgo elevado de cáncer de colon. Por ejemplo, el consumo más frecuente de espinacas, cebollas y calabazas se asoció con RP de 2,6 (p < 0,05), 3,8 (p < 0,01) y 3,9 (p < 0,01), respectivamente. Los autores no ofrecieron explicación para estos hallazgos inesperados pero sí señalaron que el hábito de fumar, de beber, la educación o el consumo de alimentos salados no parecen influir en este estudio realizado en un hospital.

CUADRO 4.10.8 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE COLON: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					EDAD Y SEXO	OTRAS VARIABLES
Bjelke, 1974, Noruega Modan y cols., 1975, Israel	198	Hortalizas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado		
		Zanahorias	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado		
		Frijoles blancos	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Coles	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Pepinos	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Habas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Aceitunas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Melones	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Rábanos	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Sandías	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Frijoles comunes	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Otras hortalizas y frutas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
Phillips, 1975, EUA	41	Hortalizas de hoja verde	³1/sem vs < 1/sem	0,5 (nd)	nd	nd
		Frutas frescas	³1/día vs < 1/día	2,0 (nd)	nd	nd
		Productos de proteína vegetariana	³1/sem vs < 1/sem	0,4 (nd)	nd	nd
		Frijoles verdes	nd	No asoc		
		Frijoles secos	nd	No asoc		
		Frutas secas	nd	No asoc		
		Ensalada de verduras y tomate	nd	No asoc		
Graham y cols., 1978, EUA	470	Hortalizas crudas	³21/mes vs 0-10/mes	0,6** (nd)	nd	nd
		Hortalizas	³61/mes vs 0-20/mes	0,5* (nd)	nd	nd
		Coles	> 1/sem vs nunca	0,3*** (nd)	nd	nd
		Chucrut	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado		
		Col fresca muy picada	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado		
		Col de Bruselas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado		
Miller y cols., 1983, EUA	348	Brócoli	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado		
		Hortalizas crucíferas	Hombres S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
			Mujeres S vs I	0,7* (nd)	Si	Si
		Cítricos	Hombres S vs I	1,3 (nd)	Si	Si
			Mujeres S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Frutas no cítricas	Hombres S vs I	0,7 (nd)	Si	Si
			Mujeres S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Todas las hortalizas	Hombres S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
Tajima y cols., 1985, Japón	42		Mujeres S vs I	0,7 (nd)	Si	Si
		Espinacas	> 4 vs < 1/sem	2,6* (nd)	Si	Si
		Cebolla	> 4 vs < 1/sem	3,8† (nd)		
		Calabaza	> 4 vs < 1/sem	3,9† (nd)		
		Setas	> 4 vs < 1/sem	1,6 (nd)		
		Zanahorias	> 4 vs < 1/sem	1,4 (nd)		
		Pimientos verdes	> 4 vs < 1/sem	1,7 (nd)		
		Rábanos	> 4 vs < 1/sem	1,4 (nd)		
		Coles	> 4 vs < 1/sem	2,1 (nd)		
		Lechuga	> 4 vs < 1/sem	1,7 (nd)		
		Tomates	> 4 vs < 1/sem	1,3 (nd)		
		Naranjas	> 4 vs < 1/sem	1,4 (nd)		
		Otras frutas	> 4 vs < 1/sem	1,1 (nd)		
		Hortalizas con poca fibra	Cuartil S vs I	0,4†† (nd)	Si	Si
		Hortalizas con contenido medio de fibra	Cuartil S vs I	0,6† (nd)	Si	Si
Kune y cols., 1987 Australia	715	Hortalizas crucíferas	> 425 g/sem vs < 105g/sem	0,5 (nd)	Si	No
Graham y cols., 1988, EUA	428	Tomates	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Pimientos	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Zanahorias	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Cebollas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Apio	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		
		Hortalizas crucíferas	nd	Riesgo disminuido con consumo elevado*		

CUADRO 4.10.8 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					EDAD Y SEXO	OTRAS VARIABLES
La Vecchia y cols., 1988, Italia	339	Hortalizas verdes	Tercil S vs I	0,5 [†] (nd)	Si	Si
		Melones	Tercil S vs I	0,6 [†] (nd)	Si	Si
		Pimientos	Tercil S vs I	0,7* (nd)	Si	Si
		Tomates	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Coles	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Si	Si
		Zanahorias	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
		Espinaca	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Si	Si
		Lechuga	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Cítricos	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Manzanas	Tercil S vs I	1,2 (nd)	Si	Si
Slattery y cols., 1988, EUA	229	Hortalizas crucife- ras	Cuartil S vs I	0,3*(0,1-0,8)	Si	No
		Frutas	Cuartil S vs I	0,3*(0,1-0,6)	Si	No
Tuyns y cols., 1988, Bélgica	453	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,6 (0,3-1,3)	Si	No
		Hortalizas cocidas	> 1.375 vs < 800g/sem	0,7* (nd)	Si	Si
		Apio	> 0 vs < 0 g/sem	0,2 ^{††} (nd)	Si	Si
		Puerro	> 0 vs < 0 g/sem	0,3 ^{††} (nd)	Si	Si
		Zanahorias	> 0 vs < 0 g/sem	0,8* (nd)	Si	Si
		Cebollas	> 0 vs < 0 g/sem	0,2 ^{††} (nd)	Si	Si
		Judías verdes	> 0 vs < 0 g/sem	1,1 (nd)	Si	Si
		Tomates	> 0 vs < 0 g/sem	1,2 (nd)	Si	Si
		Puré de tomate	> 0 vs < 0 g/sem	0,8 (nd)	Si	Si
		Hortalizas crudas	> 268 vs < 80 g/sem	0,4 ^{††} (nd)	Si	Si
		Achicoria	> 0 vs < 0 g/sem	0,6* (nd)	Si	Si
		Endibia y lechuga	> 56 vs < 0 g/sem	0,4 ^{††} (nd)	Si	Si
		Zanahorias	> 0 vs < 0 g/sem	1,4 (nd)	Si	Si
		Tomates	> 100 vs < 0 g/sem	1,2 (nd)	Si	Si
		Hortalizas de vaina secas	> 0 vs < 0 g/sem	1,7* (nd)	Si	Si
		Frijoles	> 0 vs < 0 g/sem	4,7 ^{††} (nd)	Si	Si
		Frutas frescas	> 1.538 vs < 300 g/sem	0,9 (nd)	Si	Si
		Bananas	> 100 vs < 0 g/sem	1,1 (nd)	Si	Si
		Manzanas	> 560 vs < 0 g/sem	0,3 ^{††} (nd)	Si	Si
		Peras	> 0 vs < 0 g/sem	0,8 (nd)	Si	Si
		Cítricos	> 490 vs < 0 g/sem	1,1 (nd)	Si	Si
		Frutas enlatadas cocidas	> 188 vs < 0 g/sem	1,5* (nd)	Si	Si
Young y Wolf, 1988, EUA	353	Hortalizas crucí- feras	Cuartil S vs I	0,6 (0,4-0,9)	Si	No
		Ensalada de lechuga	Cuartil S vs I	0,4 (0,3-0,5)	Si	No
		Col	Cuartil S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Si	No
		Espinaca	Cuartil S vs I	0,8 (0,6-1,2)	Si	No
		Hortalizas amarillas	Cuartil S vs I	0,8 (0,5-1,1)	Si	No
		Hortalizas, miscelánea	Cuartil S vs I	0,7 (0,5-1,1)	Si	No
Lee y cols., 1989, Singapur	203	Hortalizas crucíferas	Tercil S vs I	0,5 [†] (0,3-0,8)	Si	Si
		Hortalizas totales	Tercil S vs I	0,7 (0,5-1,3)	Si	Si
West y cols., 1989, EUA	231	Hortalizas crucíferas	Hombres cuartil S vs I	0,3 (0,1-0,8)	Si	Si
			Mujeres cuartil S vs I	0,9 (0,4-1,8)	Si	Si
Benito y cols., 1990, España	286	Hortalizas crucíferas	Cuartil S vs I	0,5 (nd)	Si	Si
Hu y cols., 1991, China	173	Verduras	> 57 vs < 28,5 kg/año	0,1 [†] (0,03-0,4)		
		Cebollino y apio	siempre vs nunca	0,3 (0,1-0,8)		
		Tomates	³ 15 vs < 15 kg/año	0,3 (0,1-0,5)		
		Hortalizas frescas, total	³ 193 vs < 75,5 kg/año	0,2 [†] (0,05-0,6)		
		Hortalizas secas	> 6 vs < 3 kg/año	0,1 [†] (0,03-0,3)		
		Productos de frijoles	No asoc			
		Ajo	No asoc			
		Hortalizas saladas	No asoc			

CUADRO 4.10.8 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					EDAD Y SEXO	OTRAS VARIABLES
Bidoli y cols., 1992, Italia	123	Hortalizas total	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si
		Hortalizas crucíferas	Tercil S vs I	0,6 (nd)	Si	Si
		Pimientos verdes	Tercil S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Espinaca	Tercil S vs I	0,5 [†] (nd)	Si	Si
		Zanahorias	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
		Tomates	Tercil S vs I	0,5 [†] (nd)	Si	Si
		Total, frutas frescas	Tercil S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Manzanas	Tercil S vs I	1,3 (nd)	Si	Si
		Cítricos	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Melón	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
		Lechuga	Tercil S vs I	0,5 (nd)	Si	Si
Peters y cols., 1992, EUA	746	Papas	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
		Hortalizas crucíferas	10 raciones/ mes	1,0 (0,99-1,01)	No	Si
		Hortalizas no crucíferas	10 raciones/ mes	1,01 (0,97-1,04)	No	Si
Iscoyich y cols., 1994, Argentina	110	Frutas	10 raciones/ mes	1,0 (0,99- 1,01)	No	Si
		Hortalizas bajas en fibras	> 318/año vs < 69/año	0,2*(0,1-0,4)	No	Si
		Legumbres	> 71/año vs < 5/año	0,5*(0,2-1,1)		
		Hortalizas de hoja verdes	> 315/año vs < 71/año	0,2*(0,1-0,5)		
		Otras hortalizas	> 326/año vs < 92/año	0,4*(0,2-1,0)		
Steinmetz y Potter, 1993, Australia	220	Hombres				
		Todas las hortalizas y frutas	³59/sem vs < 28/sem	1,4 (0,7-2,7)	No	Si
		Todas las hortalizas	³32/sem vs < 15/sem	1,3 (0,7-2,5)	No	Si
		Todas las frutas	³28/sem vs £8/sem	1,7 (0,9-3,5)	No	Si
		Hortalizas crudas	³3,6/sem vs < 0,2/sem	1,3 (0,6-2,6)	No	Si
		Frutas crudas	³23/sem vs < 6/sem	1,2 (0,6-2,3)	No	Si
		Hortalizas crucíferas	³5,8/sem vs < 1,7/sem	1,1 (0,6-2,1)	No	Si
		Cebollas	³3,0/sem vs < 0,5/sem	0,9 (0,4-1,7)	No	Si
		Hortalizas de hoja verdes	³3,6/sem vs £1,0/sem	0,8 (0,5-1,5)	No	Si
		Legumbres	³1,0/sem vs < 0/sem	0,7 (0,4-1,5)	No	Si
		Zanahorias	³2,9/sem vs < 1,0/sem	0,8 (0,5-1,4)	No	Si
		Brócolis	³0,5/sem vs < 0/sem	0,9 (0,5-1,7)	No	Si
		Col	³3,0/sem vs < 0/sem	0,8 (0,4-1,6)	No	Si
		Coliflores	³1,0/sem vs £< 0,2/sem	1,7 (0,9-3,3)	No	Si
		Mujeres				
		Todas las hortalizas y frutas	³70/sem vs < 36/sem	0,8 (0,3-1,8)	No	Si
		Todas las hortalizas	³38/sem vs < 19/sem	1,1 (0,5-2,5)	No	Si
		Todas las frutas	³34/sem vs < 12/sem	0,9 (0,4-2,1)	No	Si
		Hortalizas crudas	³5,4/sem vs < 0,7/sem	1,3 (0,7-2,7)	No	Si
		Frutas crudas	³30/sem vs < 10/sem	0,8 (0,3-1,9)	No	Si
		Hortalizas crucíferas	³6,7/sem vs < 2,2/sem	1,1 (0,5-2,5)	No	Si
		Cebollas	³2,6/sem vs 0/sem	0,4 (0,2-1,0)	No	Si
		Hortalizas de hoja verde	³6,7/sem vs £1,4/sem	1,0 (0,5-2,2)	No	Si
		Legumbres	³0,6/sem vs 0/sem	0,4 (0,2-0,9)	No	Si
		Zanahorias	³3,4/sem vs £< 2,0/sem	2,1 (1,1-4,0)	No	Si
		Brócolis	³0,4/sem vs 0/sem	1,0 (0,5-2,0)	No	Si
		Col	³3,0/sem vs ³0,4/sem	1,0 (0,4-2,3)	No	Si
		Coliflor	³2,0/sem vs £0,4/sem	1,4 (0,6-2,9)	No	Si
Kampman y cols., 1994, Países Bajos	232	Hortalizas	> 247g/día vs < 142g/día	0,4 [†] (0,2-0,7)	Si	Si
		Frutas	> 269g/día vs < 100g/día	1,0 (0,5-2,0)	Si	Si
		Frutas	> 327g/día vs < 143g/día	0,5 [†] (0,2-0,7)	Si	Si

* p < 0,05

† < 0,01

†† p < 0,001

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los aspectos siguientes: grasa, grupo de alimentos, hábito de fumar, educación, zona, provincia, raza, ocupación, IMC, consumo de energía, fibra cruda, peso 10 años antes de la entrevista, nivel social, proteína, carbohidrato, alcohol, calcio, historia del peso, actividad, colestectomía, urbanización, historia familiar

Los hallazgos para el consumo de frutas y el riesgo de cáncer de colon son menos abundantes que los de hortalizas. Aumentos moderados del riesgo con mayor consumo de frutas (RP = 2,0) se encontraron en el estudio de la cohorte de hombres Adventistas del Séptimo Día (Phillips y Snowdon, 1975). Un estudio de casos y controles en Australia indicó que el consumo más frecuente de todas las frutas se asociaba con mayor riesgo de cáncer de colon en hombres (RP = 1,7, 0,9-3,5); no se encontró asociación en mujeres (Steinmetz, 1993). Disminuciones significativas del riesgo de cáncer de colon asociadas con mayor consumo de frutas han sido notificadas por Tuyns y cols. (1988) (RP = 0,3; $p < 0,05$) para manzanas; Slaterry y cols. (1988) para frutas (RP = 0,3; $p < 0,005$); La Vecchia y cols. (1988) para melones (RP = 0,6; $p < 0,05$) y Modan y cols. (1975) para aceitunas, melones, y sandías (RP no informada). Sin embargo, en otros estudios, para la gran mayoría de las otras frutas no se encontró asociación sustancial con el riesgo de cáncer de colon.

Hortalizas y frutas: cáncer rectal

Un estudio de prospección informó sobre el riesgo de cáncer rectal en los Adventistas del Séptimo Día; se encontró un RR de 0,7 (0,3-1,5) para consumos elevados de ensalada verde (Phillips y Snowdon, 1985).

De 13 estudios de casos y controles de cáncer rectal, 10 notificaron significación estadística y, de estos, ocho mostraron asociación protectora significativa para, al menos, una categoría de hortaliza y/o fruta (Cuadro 4.10.9). De cuatro estudios que informaron sobre hortalizas como una categoría amplia, dos encontraron asociaciones protectoras y dos, aumento del riesgo con consumos elevados. Los resultados han sido más consistentes para las crucíferas; cada uno de los cinco estudios notificaron asociaciones protectoras. De cuatro estudios que informaron sobre las frutas como categoría, tres comprobaron asociaciones protectoras.

Se ha observado generalmente que el consumo de frutas se asocia con el riesgo de cáncer rectal. Sin embargo, los pocos estudios que encontraron asociación son algo inconsistentes. Por ejemplo, Bjelke y cols. (1974) notificaron un riesgo reducido con el aumento del consumo de frutas y frutillas. Otro estudio realizado en Bélgica encontró disminución del riesgo con consumos elevados de peras y manzanas, pero aumento con mayor consumo de frutas enlatadas y cocinadas (Tuyns y cols., 1988). La Vecchia y cols. (1988) encontraron asociación protectora con el melón, mientras que el consumo de manzanas se asoció con aumento del riesgo de cáncer de recto.

Hortalizas y frutas: cáncer colorrectal

Seis estudios de casos y controles han informado sobre el consumo de frutas y hortalizas y el riesgo combinado de cáncer colorrectal sin presentar los resultados para cada tipo por separado. Un estudio realizado en el Japón (Haenszel y cols., 1973) encontró que el consumo de judías verdes, guisantes y zanahorias se asoció con aumento del riesgo de cáncer de intestino grueso. Opuestamente, Manousos y cols. (1983), en un estudio realizado en Atenas, encontraron que los casos de cáncer colorrectal notificaron consumos significativamente inferiores de coles, remolacha, lechuga, espinaca y otras hortalizas que los controles hospitalarios. Uno de los primeros estudios de casos y controles indicó que el consumo tanto de hortalizas como de frutas demostró asociaciones protectoras con el cáncer colorrectal (Bjelke y cols., 1974).

En un estudio español de casos y controles (Benito y cols., 1990), las crucíferas se identificaron, específicamente, como asociadas a disminución del riesgo de cáncer colorrectal (RP = 0,5; $p < 0,01$), pero en un estudio ruso no se encontró asociación entre el consumo de coles y el riesgo de cáncer colorrectal (RP = 1,0) (Zaridze y cols., 1993). El estudio ruso, sin embargo, encontró asociación protectora moderada con las frutas (RP = 0,5; $p < 0,01$).

Hortalizas y frutas: pólipos adenomatosos colorrectales

Un estudio prospectivo de pólipos adenomatosos colorrectales en hombres informó aproximadamente la mitad del riesgo para grandes consumidores de fibras de hortalizas y de frutas; los resultados para hortalizas y frutas per se no se informaron (Giovannucci y cols., 1992).

Al menos seis estudios de casos y controles de pólipos han informado acerca del consumo de hortalizas y frutas (Hoff y cols., 1986; Macquart-Moulin y cols., 1987; Kato y cols., 1990; Kune y cols., 1991; Benito y Cabeza, 1993; Sandler y cols., 1993). Cada uno de los cinco estudios que examinó las hortalizas como categoría amplia encontró asociación protectora (no siempre estadísticamente significativa), como fue en tres de cuatro que examinaron las frutas, y cada uno de los dos que examinaron las hortalizas crucíferas.

Un estudio ecológico internacional realizado en 30 países encontró correlación inversa de -0,17 para mujeres y ligeramente positiva de 0,06 para hombres, para la disponibilidad de hortalizas y el riesgo de cáncer de colon (Rose y cols., 1986). Otro estudio en 38 países no encontró correlación inversa con el consumo de hortalizas, frutas, crucíferas o cítricos (McKeown Eyssen y Bright See, 1984). Opuestamente, un estudio

CUADRO 4.10.9 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE RECTO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					HISTORIA DE TABAQUISMO	OTRAS VARIABLES
Bjelke, 1974, Noruega		Frutas	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Frutillas	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
Graham y cols., 1978, EUA	512	Hortalizas crudas	> 21 vs 0-10/mes	0,6 [†] (nd)		
		Col	> 1/sem vs nunca	0,7* (nd)		
		Hortalizas	³ 61 vs 0-20/mes	1,7 (nd)		
Miller y cols., 1983, Canadá	194	Hortalizas crucí- feras	Hombres > 32vs < 11g/día	0,9 (nd)	Si	Si
		Cítricos	> 66g/día vs nunca	0,8 (nd)	Si	Si
		Frutas no cítricas	> 169vs< 69g/día	1,4 (nd)	Si	Si
		Todas las hortalizas	> 468vs< 291g/día	1,1 (nd)	Si	Si
		Brócolis	S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Col de Bruselas	S vs I	1,6 (nd)	Si	Si
		Coles	S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Coliflor	S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Nabo	S vs I	0,6* (nd)	Si	Si
		Jugos de frutas	> 187vs< 81g/día	1,4 (nd)	Si	Si
Tajima y cols., 1985, Japón	51	Cebolla	> 4vs< 1/sem	3,0 [†] (nd)		
		Calabaza	> 4vs< 1/sem	2,6* (nd)		
		Setas	> 4vs< 1/sem	2,6* (nd)		
		Zanahorias	> 4vs< 1/sem	1,1 (nd)		
		Espinacas	> 4vs< 1/sem	1,5 (nd)		
		Pimiento verde	> 4vs< 1/sem	1,2 (nd)		
		Rábanos	> 4vs< 1/sem	1,7 (nd)		
		Coles	> 4vs< 1/sem	1,0 (nd)		
		Lechuga	> 4vs< 1/sem	1,4 (nd)		
		Tomates	> 4vs< 1/sem	1,3 (nd)		
		Naranjas	> 4vs< 1/sem	0,8 (nd)		
		Otras frutas	> 4vs< 1/sem	0,8 (nd)		
Macquart-Moulin, 1986, Francia	399	Hortalizas bajas en fibras	Cuartil S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Hortalizas fibra media	Cuartil S vs I	0,6 (nd)	Si	Si
Kune y cols., 1987, Australia	715	Hortalizas crucí- feras	> 425 g/sem vs < 105g/sem	0,6 (nd)	Si	No
La Vecchia y cols., 1988, Italia	236	Verduras	Tercil S vs I	0,5 [†] (nd)	Si	Si
		Melón	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Si	Si
		Pimientos	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si
		Tomates	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si
		Coles	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	No
		Zanahorias	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	No
		Espinaca	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Si	No
		Lechuga	Tercil S vs I	0,5 (nd)	Si	No
		Cítricos	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	No
		Frutas frescas	Tercil S vs I	1,2 (nd)	Si	No
		Manzanas	Tercil S vs I	1,6* (nd)	Si	No
Tuyns y cols., 1988, Bélgica	365	Hortalizas cocidas	> 1.375 vs < 800 g/sem	0,7 (nd)	Si	Si
		Apio	> 0vs< 0g/sem	0,1 ^{††} (nd)	Si	Si
		Puerro	> 0vs< 0g/sem	0,2 ^{††} (nd)	Si	Si
		Zanahorias	> 0vs< 0g/sem	0,8 (nd)	Si	Si
		Cebollas	> 0vs< 0g/sem	0,2 ^{††} (nd)	Si	Si
		Judías verdes	> 0vs< 0g/sem	1,3* (nd)	Si	Si
		Tomates	> 0vs< 0g/sem	1,0 (nd)	Si	Si
		Puré de tomates	> 0vs< 0g/sem	0,9 (nd)	Si	Si
		Hortalizas crudas	> 268vs< 80g/sem	0,5 ^{††} (nd)	Si	Si
		Achicoria	> 0vs< 0g/sem	0,4 ^{††} (nd)	Si	Si
		Endibia y lechuga	> 56vs< 0g/sem	0,5 ^{††} (nd)	Si	Si
		Zanahorias	> 0vs< 0g/sem	0,9 (nd)	Si	Si
		Tomates	> 100vs< 0g/sem	1,4 [†] (nd)	Si	Si
		Hortalizas secas en vainas	> 0vs< 0g/sem	1,7* (nd)	Si	Si
		Frijoles	> 0vs< 0g/sem	1,9 ^{††} (nd)	Si	Si

CUADRO 4.10.9 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					HISTORIA DE TABAQUISMO	OTRAS VARIABLES
Lee y cols., 1989, Singapur	203	Frutas frescas	> 1.538vs< 300g/sem	0,9 (nd)	Si	Si
		Bananas	> 100vs< 0g/sem	1,9 ^{††} (nd)	Si	Si
		Manzanas	> 560vs< 0g/sem	0,2 ^{††} (nd)	Si	Si
		Peras	> 0vs< 0g/sem	0,5 [†] (nd)	Si	Si
		Cítricos	> 490vs< 0g/sem	0,9 (nd)	Si	Si
		Frutas cocidas enlatadas	> 188vs< 0g/sem	1,4 [*] (nd)	Si	Si
		Hortalizas crucí- feras	Tercil S vs I	0,5 (0,3-1,0)	Si	Si
		Total de hortalizas	Tercil S vs I	0,5 (0,3-1,0)	Si	Si
		Brócoli	Hombres nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Apio	Mujeres nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
Freudenheim y cols., 1990, EUA	277	Lechuga	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Zanahorias	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Pimientos verdes	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Pepinos	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Tomates	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Judías verdes	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Tomates	nd	Disminución de riesgo con aumento de consumo		
		Hortalizas crucíferas	Cuartil S vs I	2,3 (nd)	Si	Si
		Cebollinos y apio	Hombres ^a 7,5 kg/año vs vs ninguno	0,2 [†] (0,04-0,6)		
		Productos de frijoles	> 9 kg/año vs < 2 kg/año	0,3 [†] (0,2-0,7)		
Benito y cols., 1990, España	130	Hortalizas verdes	Mujeres ^a 30 kg/año vs< 30 kg/ año	0,1 (0,02-0,5)		
		Ajo	Siempre vs nunca	0,2 (0,1-0,8)		
Bidoli y cols., 1992, Italia	125	Hortalizas total	Tercil S vs I	0,6 (nd)	Si	Si
		Hortalizas crucíferas	Tercil S vs I	0,6 (nd)	Si	Si
		Pimientos verdes	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si
		Lechuga	Tercil S vs I	0,6 [†] (nd)	Si	Si
		Papas	Tercil S vs I	1,5 (nd)	Si	Si
		Espinacas	Tercil S vs I	0,6 [†] (nd)	Si	Si
		Zanahorias	Tercil S vs I	0,4 [†] (nd)	Si	Si
		Tomates	Tercil S vs I	0,4 [†] (nd)	Si	Si
		Total de frutas frescas	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si
		Manzanas	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si
		Cítricos	Tercil S vs I	1,0 (nd)	Si	Si
		Melón	Tercil S vs I	1,2 (nd)	Si	Si

* p < 0,05

† p < 0,01

†† p < 0,001

nd: no disponible

^a Ajustado también en función de los siguientes aspectos: consumo de energía, energía, peso, educación zona, cinco grupos de alimentos, provincia, raza, ocupación, peso 10 años antes de la entrevista, tendencia de actividad laboral, consumo de otros grupos de alimentos, nivel social

en Gran Bretaña encontró fuerte correlación inversa entre los consumos de hortalizas verdes totales y frescas y la mortalidad por cáncer de colon, pero no de recto (Bingham y cols., 1979, 1985).

Las hortalizas contienen gran número de sustancias con propiedades anticarcinogénicas; entre ellas hay micronutrientes, tales como carotenoides, folatos y ascorbato; y compuestos bioactivos, como fenoles, flavonoides, isotiocianatos e indoles (Wattenberg, 1987a, 1987b; Steinmetz y Potter, 1991). Las hortalizas también son ricas en fibras. El consumo de fructooligosacáridos no digeribles podría promover selectivamente el crecimiento y la activación de bacterias potencialmente beneficiosas, como la *Bifidobacterium* y el *Lactobacillus* (Kulkarni y Reddy, 1994; Gibson y cols., 1995; Gibson y Roberfroid, 1996).

Las pruebas de que las dietas ricas en hortalizas protegen contra los cánceres de colon y recto son convincentes. Los datos sobre las frutas son más limitados e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.2.4 Legumbres

En el estudio de una cohorte de mujeres en Iowa no se pudo comprobar la existencia de asociación entre el riesgo de cáncer de colon y el consumo de legumbres; en esta población, el consumo fue bajo y homogéneo (Steinmetz y cols., 1994). En el estudio de una cohorte de hombres japoneses en Hawái, el consumo promedio de legumbres, semillas y nueces (como grupo) fue inferior, al comienzo, entre los casos que en los controles (24 frente a 29 gramos por día), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (Heilbrun y cols., 1989).

De cinco estudios de casos y controles de cáncer de colon, dos encontraron un riesgo disminuido con mayor consumo de legumbres, uno informó aumento del riesgo y dos no asociación. Un estudio realizado en la Argentina encontró razones de posibilidades de 0,5 ($p < 0,05$) para consumos superiores (Iscovich y cols., 1992) y otro en Australia calculó razones de posibilidades de 0,4 (0,2-0,9) y 0,7 (0,4-1,5) para consumos superiores en hombres y mujeres, respectivamente (Steinmetz y Potter, 1993). Por otra parte, en un estudio realizado en Bélgica (Tuyns y cols., 1988) se notificó una razón de posibilidades de 4,7 ($p < 0,05$) para consumos elevados de frijoles. Los hallazgos de los restantes estudios fueron menos sorprendentes (La Vecchia y cols., 1988; Bidoli y cols., 1992).

En un estudio ecológico, en el que se comparó la mortalidad por cáncer de colon en hombres en 38 países, se indicó una correlación inversa de -0,7 para el

consumo de legumbres (McKeown-Eyssen y Bright-See, 1984).

La cohorte hawaiano-japonesa notificó diferencias en el consumo medio de legumbres, semillas y nueces entre los casos de cáncer rectal y los no-casos, y, nuevamente, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Heilbrun y cols., 1989).

De cinco estudios de casos y controles de cáncer rectal, dos han notificado una disminución del riesgo con mayor consumo de legumbres, uno aumento, y dos no asociación. Un estudio de casos y controles en China informó una RP de 0,3 (0,2-0,7) para el consumo elevado de productos de frijoles (Hu y cols., 1991). Otro en el Japón encontró una RP de 0,5 (0,2-1,1) para consumos elevados de frijoles (Kato y cols., 1990). Contrariamente, un estudio belga notificó una RP de 5,9 ($p < 0,05$) para consumos elevados de frijoles (Tuyns y cols., 1988). Los estudios restantes fueron nulos (La Vecchia y cols., 1988; Bidoli y cols., 1992).

Un estudio de casos y controles realizado en Australia que presentó los datos combinados sobre cáncer colorrectal, y no para cada sitio por separado, informó una RP de 0,8 (ns) y 0,6 ($p < 0,01$) para consumos elevados de legumbres, nueces y semillas (como grupo), para hombres y mujeres respectivamente (Kune y cols., 1987). Benito y cols. (1992) indicaron una reducción similar del riesgo para los cuartiles superiores de consumo de legumbres en un estudio de cáncer colorrectal realizado en España.

Otro estudio de casos y controles de cáncer de colon en Mallorca, no incluido en los párrafos anteriores debido a que informa sobre fibras de las legumbres y no sobre las legumbres per se, encontró disminución significativa del riesgo con consumos elevados con una RP de 0,4 para más de 1,1 frente a menos de 0,2 g por día (Benito y cols., 1991). Aunque las fibras en las legumbres representó solamente el 5% de las fibras totales de la dieta en esta población, esta fue el único tipo de fibra para la que se observó una fuerte asociación.

Las pruebas que relacionan las legumbres con el riesgo de cáncer colorrectal son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.2.5 Nueces y semillas

Como ya se señaló, el estudio de la cohorte hawaiano-japonesa notificó que el consumo de legumbres, nueces y semillas era inferior, de manera no estadísticamente significativa, en los casos que en los no-casos (Heilbrun y cols., 1989). Un estudio de casos y controles realizado en Nebraska informó una disminución del riesgo de

cáncer rectal, pero no de colon, con consumos superiores de “nueces y legumbres”; las RP fueron 2,0 y 1,1 respectivamente para cánceres rectal y de colon para más de, frente a menos de, 3,2 raciones por semana (Pickle y cols., 1984).

Un estudio de casos y controles realizado en Australia, que también informó (como se señala previamente) sobre el cáncer colorrectal combinado, pero no para cada sitio por separado, encontró una RP de 0,8 (ns) y 0,6 ($p < 0,01$) para consumos superiores de legumbres, nueces y semillas, para hombres y mujeres, respectivamente (Kune y cols., 1987).

Las pruebas que relacionan las nueces y semillas con el cáncer colorrectal son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.2.6 Carnes

Siete estudios de cohortes han examinado el consumo de carnes y el riesgo de cáncer de colon y recto. Un

estudio entre Adventistas del Séptimo Día informó que el consumo de carnes no se asociaba con el riesgo de cáncer colorrectal en esta población, que generalmente ingiere poca carne (Phillips y cols., 1985). El estudio de Salud de las Enfermeras en los Estados Unidos indicó que los sujetos que consumían carnes rojas a menudo tenían aumento del riesgo de cáncer de colon ($RR = 2,5, 1,2-5,0$) comparadas con las mujeres que raramente consumían carnes rojas (Willett y cols., 1990). Otro estudio estadounidense que examinó el cáncer de colon en una cohorte de hombres notificó también que los que consumían cinco o más porciones por semana de carne de res, cerdo o cordero tenían un riesgo moderadamente mayor ($RR = 1,7; 1,2-2,6$) de cáncer de colon cuando se comparó con hombres que consumían estos productos menos de una vez por mes (Giovannucci y cols., 1994). (Cuadro 4.10.10.)

La cohorte de la ACS en los Estados Unidos no encontró diferencias en el riesgo entre los quintiles superior e inferior de consumo de carnes tanto en mujeres

CUADRO 4.10.10 CONSUMO DE CARNES Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO	TAMAÑO DE LA COHORTE: NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE CARNE	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Phillips y cols., 1985	25.493: 182	Colorrectal	Carnes	³ 4/sem vs < 1/sem	0,9 (0,6-1,5)	Si	No	No
Willett y cols., 1990	88.751: 150 mujeres	Colon	Carnes	³ 134 vs < 59g/sem	1,77* (1,09-2,88)	Si	No	Si
			Res, cerdo o cordero como plato principal	³ 1/día vs < 1/mes	2,49* (1,24-5,03)	Si	No	Si
Thun y cols., 1992	3.051: 611 hombres 2.695: 539 mujeres	Colon	Carne procesada	³ 2/sem vs < 1/mes	1,86* (1,16-2,98)	Si	No	Si
		Colon	Carne	Quintil S vs I	1,21 (nr)	No	No	No
Giovannucci y cols., 1992	7.284: 170 hombres	Colorrectal (adenomas)	Carne	> 110 g/día vs < 24/día	1,23* (0,7-2,14)	Si	Si	Si
Giovannucci y cols., 1994	47.949: 205 hombres	Colon	Carne	Quintil S vs I	1,71* (1,15-2,55)	Si	No	Si
			Res, cerdo, cordero como plato principal	> 129,5g/día vs < 18,5g/día	3,57* (1,58-8,06)	Si	No	Si
Goldbohm y cols., 1994	120.852: 215	Colon	Carne procesada	³ 5/sem vs 0	1,16 (0,44-3,04)	Si	No	Si
			Carne fresca (incluye pollo)	158 (145) g/día vs 54 (43) g/día ^{b,c}	0,84 (0,51-1,37)	Si	Si	Si ^d
Knekt y cols., 1994	9.990: 73	Colorrectal	Carne procesada	Quintil S vs I	1,72* (1,03-2,87)	Si	Si	Si ^d
Bostick y cols., 1994	35.212: 212 mujeres	Colon	Carne frita	Tercil S vs I	1,03 (0,56-1,90)	Si	Si	Si
			Carne	> 11/sem vs < 1/sem	1,04 (0,62-1,76)	Si	Si	Si
			Res, cerdo o cordero como plato principal	> 3/sem vs < 1/sem	1,21 (0,75-1,96)	Si	Si	Si
			Carne procesada	> 3/sem vs 0	1,51 (0,72-3,17)	Si	Si	Si

* $p \leq 0,05$ para la tendencia o el consumo superior vs el inferior

nr: no reportado

ns: no significativo

^a Ajustado también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, zona de residencia, nivel socioeconómico, etnia, peso corporal, hábito de fumar, historia familiar

^b Mediana del consumo del quintil

^c Consumo para hombres y mujeres respectivamente

^d Ajustado también en función del consumo de fibra alimentaria

como en hombres (Thun y cols., 1992). La cohorte de los Países Bajos (Goldbohm y cols., 1994) y el pequeño estudio finlandés (Knekt y cols., 1994) tampoco indicaron aumento del riesgo con el consumo de carnes y de carne frita, respectivamente. El estudio de mujeres de Iowa tampoco demostró aumento del riesgo con consumos elevados de carne (Bostick y cols., 1994).

Dos de los cuatro estudios de cohortes mostraron riesgos significativamente mayores de cáncer colorrectal con consumos elevados de carnes procesadas (Willett y cols., 1990; Goldbohm y cols., 1994) y uno mostró un riesgo poco elevado (Bostick y cols., 1994). Solo un estudio fue nulo (Giovannucci y cols., 1994). De las 16 estimaciones de riesgo relativo que se presentan en el Cuadro 4.10.10, ocho fueron mayores de 1,5 o mayores de 1,0 con significación estadística; ocho estaban entre 0,75 y 1,5; ninguna era menor de 0,75 o menor de 1,0 con significación estadística.

Los resultados de los 26 estudios de casos y controles de colon o recto o de ambos (23 sobre cáncer, tres sobre pólipos adenomatosos) se muestran en el Cuadro 4.10.11. Como con los estudios de cohortes, casi todas las estimaciones de riesgo (RP) con consumos elevados de carnes son elevadas o nulas.

Cada uno de los 16 estudios realizados en Grecia, Canadá, Australia (2), Italia (2), Bélgica, los Estados Unidos (5), España, Suecia, Argentina y los Países Bajos notificaron una o más RP elevadas, estadísticamente significativas, con consumos grandes de carnes (Manousos y cols., 1983; Miller y cols., 1983; Kune y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1988; Tuyns y cols., 1988; Young y Wolf, 1988; Wohlleb y cols., 1990; Benito y cols., 1990; Schiffman y cols., 1990; Gerhardsson de Verdier y cols., 1991; Kune y cols., 1990; Bidoli y cols., 1992; Iscovitch y cols., 1992; Neugut y cols., 1993). Algunos de estos riesgos elevados fueron específicos para un sexo, o más marcados en uno de ellos. Por ejemplo, Miller y cols. (1983); Neugut y cols. (1993) y Kampman y cols. (1995) notificaron riesgos mayores en mujeres que en hombres. Además, algunos hallazgos fueron más obvios para el recto que para el colon (ejemplos, Miller y cols., 1983; Gerhardsson de Verdier y cols., 1991). Dos estudios realizados en Australia y en los Estados Unidos muestran pequeños aumentos del riesgo con consumos elevados de carnes (Steinmetz y Potter, 1993, y Sandler y cols., 1993).

Siete de los 25 estudios fueron esencialmente nulos (Macquart-Moulin y cols., 1986, 1987; Lyon y Mahoney, 1988; Lee y cols., 1989; Peters y cols., 1989; Zaridze y cols., 1992; Centonze y cols., 1994). Dos de ellos se realizaron en Francia, dos en los Estados Unidos, uno en Rusia y el restante en Singapur.

Entre las 86 estimaciones de riesgo que se encuentran en el Cuadro 4.10.11, solo cinco son menores de 1,0 con significación estadística; tres se asociaron al consumo de cerdo en Australia y Bélgica. Estos mismos estudios mostraron aumentos estadísticamente significativos del riesgo en asociación con consumos elevados de carne de res (Kune y cols., 1987; Tuyns y cols., 1988). Los otros dos hallazgos de riesgo reducido provienen del estudio realizado en China (Hu y cols., 1991) y son para cáncer rectal, no de colon.

Cinco de los estudios que informaron sobre carnes procesadas o curadas encontraron aumentos del riesgo estadísticamente significativos (Young y Wolf, 1988; Wohlleb y cols., 1990; Gerhardsson de Verdier y cols., 1991; Bidoli y cols., 1992; Peters y cols., 1992), en tanto los otros cuatro no mostraron asociación (Peters y cols., 1989; Benito y cols., 1990; Steinmetz y cols., 1993, y Centonze y cols., 1994).

Los dos estudios de casos y controles que exploraron específicamente el aspecto del papel de la cocción encontraron aumentos del riesgo estadísticamente significativos (Schiffman, 1990; Gerhardsson de Verdier y cols., 1991) (véase más adelante).

De las 86 RP del Cuadro 4.10.11, 47 son mayores de 1,5 o mayores de 1,0 con significación estadística; 31 están entre 0,75 y 1,5; y 8 son menores de 0,75 o con significación estadística menor de 1,0.

Los mecanismos por los cuales las carnes rojas y procesadas podrían aumentar el riesgo de cáncer de colon incluyen el efecto facilitador de las grasas sobre la producción de ácidos biliares, y la formación de carcinógenos cuando la carne se cocina o procesa. La carne procesada puede contribuir a la producción de nitrosaminas.

No está claro si los mecanismos específicos de aumento del riesgo asociado con el consumo de carnes comprenden la grasa animal, los métodos de procesamiento y cocción, u otros factores. Las pruebas muestran que las carnes rojas probablemente aumenten el riesgo y las carnes procesadas posiblemente aumenten el riesgo de cáncer colorrectal.

4.10.2.7 Aves

De los tres estudios de cohortes, uno de hombres en los Estados Unidos no encontró asociación sustancial entre el consumo de aves y el riesgo de cáncer de colon (Giovannucci y cols., 1994). El estudio de una cohorte de mujeres en Iowa (Estados Unidos) tampoco notificó asociación sustancial con las aves sin piel, pero describió que las mujeres que estaban en el cuartil superior para el consumo de aves con piel tenían un riesgo

CUADRO 4.10.11 CONSUMO DE CARNES Y RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE CARNE	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Manousos y cols., 1983, Grecia	100	Colorrectal	Res	2/sem vs 1/sem	1,77* (nr)	Si	No	No
			Cordero	2/sem vs 1/sem	2,61* (nr)	Si	No	No
Miller y cols., 1983, Canadá	171 hombres	Colon	Res	> 110 g/día vs < 64,2 g/día	1,2 (nr)	Si	No	No
			Cerdo	> 23,1 g/día vs < 6,9 g/día	1,1 (nr)	Si	No	No
	177 mujeres	Colon	Res	> 42,2 g/día vs < 0 g/día	1,0 (nr)	Si	No	No
			Cerdo	14,4 g/día vs > < 4,3 g/día	1,4 (nr)	Si	No	No
	114 hombres	Recto	Res	> 110 g/día vs < 64,2 g/día	1,7* (nr)	Si	No	No
			Cerdo	> 23,1 g/día vs < 6,9 g/día	1,3 (nr)	Si	No	No
	80 mujeres	Recto	Res	> 42,2 g/día vs < 0 g/día	1,7* (nr)	Si	No	No
			Cerdo	> 23,1 g/día vs < 6,9 g/día	2,7* (nr)	Si	No	No
Macquart-Moulin y cols., 1986, Francia	399	Colorrectal	Carne (inclu- ye aves)	Cuartil S vs I	0,89 (nr)	Si	Si	Si
Macquart-Moulin y cols., 1986, Francia	252	Colorrectal (pólipos)	Carne (incluye aves)	> 155,7 g/día vs < 78,6 g/día	0,81 (nr)	Si	Si	Si
Kune y cols., 1987, Nueva Zelanda	715	Colorrectal	Res	Encima vs debajo	1,75* (1,20-2,44)	Si	Si	Si

CUADRO 4.10.11 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE CARNE	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Benito y cols., 1990, España	156	Colon	Carne	> 32/mes vs < 16/mes	2,87* (nr)	Si	Si	No ^c
	130	Recto	Carne	> 32/mes vs < 16/mes	2,42 (nr)	Si	Si	No
	286	Colorrectal	Carne procesada	> 22/mes vs 0	1,36 (nr)	Si	Si	No
Schiffman, 1990, EUA	50	Colorrectal	Carne	Bien cocida vs término a término medio	3,5* 1,3-9,6)	No	No	No
Gerhardsson de Verdier y cols., 1991, Suecia	452	Colon	Tocino/jamón ahumado	> 1/sem vs < 1/mes	1,3 (0,8-1,9)	Si	No	No ^d
			Res/cerdo, frito	> 1/sem vs < 1/mes	1,1 (0,7-1,8)			
			Res/cerdo, asado	> 1/sem vs < 1/mes	1,2 (0,8-1,8)			
			Res/cerdo, hervido	> 1/sem vs < 1/mes	1,8* (1,2-2,6)			
			Salchichas fritas	> 1/sem vs < 1/mes	1,0 (0,6-1,4)			
			Salchichas asadas	> 1/sem vs < 1/mes	1,2 (0,5-2,8)			
			Salchichas hervidas	> 1/sem vs < 1/mes	1,4* (0,9-2,2)			
			Jugo de carne	> 1/sem vs < 1/mes	1,6* (1,1-2,3)			
	268	Recto	Tocino/jamón ahumado	> 1/sem vs < 1/mes	1,7* (1,1-2,8)	Si	No	No ^d
			Res/cerdo, frito	> 1/sem vs < 1/mes	1,6 (0,9-3,0)			
			Res/cerdo, asado	> 1/sem vs < 1/mes	1,8* (1,1-2,9)			
			Res/cerdo, hervido	> 1/sem vs < 1/mes	1,9* (1,2-3,0)			
			Salchichas fritas	> 1/sem vs < 1/mes	1,5 (0,9-2,3)			
			Salchichas asadas	> 1/sem vs < 1/mes	2,1* (0,9-4,9)			
			Salchichas hervidas	> 1/sem vs < 1/mes	3,0* (1,8-4,9)			
			Jugo de carne	> 1/sem vs < 1/mes	1,9* (1,2-3,0)			
	452	Colon	Todas las carnes	> 7/sem vs 1,6/sem	1,9* (nr)			
			Carne frita/asada	> 5,25/sem vs > 1/sem 2,5/sem	1,3 (nr)			
	268	Recto	Carne hervida	> 2,5/sem vs < 1/mes	2,0* (nr)			
			Todas las carnes	> 7/sem vs < 1,6/sem	3,2* (nr)			
			Carne frita/asada	> 5,25/sem vs < 1/sem	2,1* (nr)			
			Carne hervida	> 2,5/sem vs < 1/mes	3,0* (nr)			
Hu y cols., 1991, China	116 hombres	Recto	Carne	< 38 g/sem vs > 96 g/sem	0,3 (0,1-0,6)	Si	Si	No
	109 mujeres	Recto	Carne	< 38 g/sem vs > 96 g/sem	0,5 (0,3-0,9)	Si	Si	No
Kune y cols., 1991, Australia	49	Colorrectal (adenomas)	Res (hombres)	Encima vs debajo del límite	2,42 (2,02-5,76)	?	?	?
			Cerdo	Encima vs debajo del límite	0,69 (0,35-1,36)			
Bidoli y cols., 1992, Italia	123	Colon	Carne	Tercil S vs I	1,6 (nr)	Si	Si	No
			Salame y salchichas	Tercil S vs I	1,8 (nr)	Si	Si	No
	125	Recto	Carne	Tercil S vs I	2,0* (nr)	Si	Si	No
			Salame y salchichas	Tercil S vs I	1,9* (nr)	Si	Si	No
Iscoyich y cols., 1992, Argentina	110	Colon	Carne	> 6/sem vs < 3,4/sem	0,82 (0,39-1,70)	Si	Si	No
				3,4-6/sem vs < 3,4/sem	2,29* (1,03-5,08)	Si	Si	No
Peters y cols., 1992, EUA	746	Colon	Carne	Por unidad	1,16* (1,09-1,26)	Si	No	No ^e
Zaridze y cols., 1992, Rusia	217	Colorrectal	Carne procesada	Por unidad	1,06* (1,01-1,12)	Si	No	No ^e
Steinmetz y cols., 1993, Australia	121 hombres	Colon	Carne	Quintil S vs I	1,02 (0,54- 1,96)	Si	Si	Si
				8,3/sem vs £3,9/sem	1,59 (0,81-3,13)	Si	Si	Si ^f
			Carne procesada	7,7/sem vs £2,2/sem	1,03 (0,55-1,95)	Si	Si	Si
	99 mujeres	Colon	Carne	7,2/sem vs £3,4/sem	1,48 (0,73-3,01)	Si	Si	Si
			Carne procesada	4,4/sem vs £1,4sem	0,77 (0,35-1,68)	Si	Si	Si
Sandler y cols., 1993, EUA	105 hombres	Colorrectal (adenomas)	Res	> 2,3/sem vs < 0,5/sem	1,59 (0,72-3,50)	Si	Si	Si
	131 mujeres			> 2,6/sem vs < 0,6/sem	2,07 (0,82-5,19)	Si	Si	Si
Neugut y cols., 1993, EUA	162 hombres	Colorrectal (adenomas)	Relación carne/ pollo	> 2,16 vs < 0,43	1,3 (0,7-2,4)	Si	Si	Si
	124 mujeres			> 1,33 vs < 0,34	1,9 (1,0-3,6)	Si	Si	Si

CUADRO 4.10.11 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	SITIO	TIPO DE CARNE	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a	CONSUMO DE ENERGÍA
Centonze y cols., 1994, Italia	119	Colorrectal	Carne fresca	^a 132 g/día vs < 87g/día	0,74 (0,37-1,45)	Si	Si	No
			Carne procesada	^a 3 g/día vs £2g/día	1,01 (0,57-1,69)	Si	Si	No
Kampmann, 1995, Países Bajos	130 hombres	Colon	Carne	> 102 g/día vs < 60 g/día	0,89 (0,43-1,81)	Si	Si	Si ^b
	102 mujeres			> 83 g/día vs < 38 g/día	2,35* (0,97-5,66)	Si	Si	Si ^b

* p £ 0,05 para la tendencia o el nivel de consumo superior vs inferior
 nr: no reportado
 ns: no significativo
^a Incluye una o más variables como: educación, zona de residencia, nivel socioeconómico, etnia, peso corporal, hábito de fumar, historia familiar
^b Ajustada en función de otros alimentos que están relacionados significativamente con el riesgo (pastas, arroz, hortalizas, tomates, sandías, café)
^c Ajustados en función de la frecuencia de consumo de cereales, papas, hortalizas crucíferas productos lácteos y huevos
^d Ajustada en función del consumo de grasas
^e Cuando fueron ajustadas en función de todos los nutrientes que contienen calorías, las RP se volvieron no significativas
^f Ajustada en función del consumo de alcohol

débilmente aumentado de cáncer de colon (RR = 1,52; p = 0,07) (Bostick y cols., 1994). En una cohorte de mujeres en los Estados Unidos, el consumo de aves sin piel al menos cinco veces por semana, se asoció con una disminución estadísticamente significativa del riesgo para cáncer de colon cuando se comparó con mujeres cuya frecuencia de consumo era menor de una vez por mes (Willett y cols., 1990).

La mayoría de los estudios de casos y controles no han notado relación entre el consumo de aves y el riesgo de cáncer colorrectal (La Vecchia y cols., 1988; Tuyns y cols., 1988; Lee y cols., 1989; Bidoli y cols., 1992; Peters y cols., 1992; Centonze y cols., 1994; Goldbohm y cols., 1994; Kampman y cols., 1996). Sin embargo, un estudio realizado en el Canadá que distinguió entre hombres y mujeres, y entre colon y recto, encontró que las mujeres que estaban en el tercil superior para consumo de aves tenían un riesgo moderadamente menor de cáncer de recto (RP = 0,5; p < 0,05). No fueron evidentes asociaciones para hombres o para cáncer de colon (Miller y cols., 1983). Otros dos estudios de casos y controles han notado riesgos más altos con consumos elevados de aves; en un estudio en el Japón, el consumo elevado de pollo se asoció con una duplicación del riesgo (Tajima y cols., 1985). El otro estudio, realizado en Australia, notificó una RP de 1,6 (0,8-3,2) para hombres que consumían más aves. Dicha asociación no se hizo evidente para mujeres, aunque se sugirió alguna diferencia entre los subsitios (Steinmetz y Potter, 1993).

Los datos sobre el consumo de aves son inconsistentes; puede ser que el consumo de aves no tenga relación con el cáncer colorrectal; pero no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.2.8 Pescados

En el estudio de una cohorte de mujeres de los Estados Unidos, no hubo asociación sustancial entre la mayor frecuencia de consumo de pescado (al menos cinco veces por semana) y el riesgo de cáncer de colon (Willett y cols., 1990). Dos estudios de cohortes en los Estados Unidos y uno en los Países Bajos, no encontraron asociación sustancial (Giovannucci y cols., 1994; Goldbohm y cols., 1994).

Ocho estudios de casos y controles tampoco han encontrado asociación entre el consumo de pescado y el riesgo de cáncer colorrectal (Tajima y cols., 1985; Macquart-Moulin y cols., 1986; Lee y cols., 1989; Benito y cols., 1991; Bidoli y cols., 1992; Peters y cols., 1992; Centonze y cols., 1994; Kampman y cols., 1996). Sin embargo, cuatro estudios han sugerido que consumos elevados de pescado pueden estar asociados con reducción del riesgo. Bjelke (1973) sugirió una disminución del riesgo, estadísticamente no significativa, para consumos elevados de pescado. Un estudio realizado en Australia encontró una disminución del riesgo de cáncer de colon y recto para sujetos que estaban en el quintil superior de consumo de pescado con RP de 0,7 y 0,5 para colon y recto, respectivamente (Kune y cols., 1987). RP similares para cánceres de colon y recto

fueron notificadas también en un estudio italiano de casos y controles (La Vecchia y cols., 1988). Un estudio japonés de casos y controles indicó que las personas que comían camarones al menos una vez al mes, tenían disminución del riesgo de ambos, cáncer de colon (RP = 0,6; $p < 0,01$) y recto (0,5; $p < 0,01$) comparadas con las que comían camarones menos de una vez por mes (Haenszel y cols., 1980).

Las dietas con contenido elevado de pescado posiblemente no tengan relación con el riesgo cáncer colorrectal.

4.10.2.9 Huevos

Una cohorte de Adventistas del Séptimo Día en los Estados Unidos no informó asociación sustancial entre la frecuencia del consumo de huevos y el riesgo de cáncer rectal entre hombres y mujeres juntos; sin embargo, los hombres que consumieron al menos cinco huevos por semana tenían un RR de 1,6 (0,8-3,4) para cáncer de colon al compararlos con hombres que comieron menos de dos huevos por semana. Una cohorte de mujeres de Iowa no informó asociación sustancial entre la frecuencia en el consumo de huevos y el riesgo, tanto de cáncer rectal como de colon (RR = 1,1, 0,2-4,5 y 1,3, 0,5-3,1, respectivamente, para más de siete por semana comparados con menos de uno por mes).

Nueve de 16 estudios de casos y controles han notificado elevaciones en el riesgo asociadas con el consumo de huevos. Una diferencia entre sexos se hizo evidente en un estudio canadiense de casos y controles (Miller y cols., 1983); no hubo asociación sustancial entre consumo de huevos y cáncer de colon para hombres, mientras que en mujeres que se encontraban en el tercil superior para el consumo de huevos se encontró un riesgo moderadamente elevado para cáncer de colon. Sin embargo, en ambos sexos hubo gran aumento de los riesgos de cáncer rectal con el consumo elevado de huevos (hombres RP = 2,2, $p = 0,00$; mujeres RP = 2,0, $p = 0,01$). Hallazgos similares se han notificado en un estudio australiano, donde no hubo asociaciones sustanciales entre el consumo de huevos y el riesgo de cáncer de colon en hombres, pero se comprobó gran aumento para mujeres que consumían al menos tres huevos por semana comparadas con las que tenían un consumo menor que, o igual a, 0,5 huevos por semana (Steinmetz y Potter, 1993). Un estudio de casos y controles realizado en Bélgica encontró que una mayor frecuencia de consumo de huevos se asociaba con riesgo moderadamente mayor de cáncer rectal (RP = 1,6; p para la tendencia = 0,008) pero no con el riesgo de cáncer de colon (Tuyns y cols., 1988). Contrariamente, un estudio en Italia informó asociación

entre el consumo de huevos y el riesgo de cáncer de colon (RP = 2,5; $p < 0,001$) marginalmente más fuerte que en el riesgo de cáncer rectal (RP = 1,9; $p = 0,01$) (Bidoli y cols., 1992). Un estudio de casos y controles realizado en España notó que consumos superiores de huevos se asociaron igualmente con aumento del riesgo de los cánceres de colon (RP = 2,3; ns) y recto (RP = 2,0; ns) (Benito y cols., 1991).

El único estudio de casos y controles que diferenció entre los cánceres del colon proximal y distal encontró que la mayor frecuencia en el consumo de huevos se asociaba con aumento moderado del riesgo de cáncer de colon proximal, pero que no hubo asociación sustancial entre los huevos y el cáncer de colon distal (Young y Wolf, 1988).

La mayor asociación entre consumo de huevos y riesgo de cáncer de colon se encontró en un estudio argentino, el cual informó que las personas que comían al menos 88 huevos por año tenían una RP de 4,7 (1,5-14,4) comparadas con las que consumían 11 o menos (Iscovich y cols., 1992).

Otros dos estudios de casos y controles notaron también aumentos del riesgo de cánceres del intestino grueso (Martinez y cols., 1979) y del tracto gastrointestinal (Modan y cols., 1981).

Siete de los 16 estudios de casos y controles no encontraron asociación sustancial entre el consumo de huevos y el riesgo de cáncer colorrectal (Phillips y cols., 1975; Tajima y Tominaga, 1985; Macquart-Moulin y cols., 1986; Kune y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1988; Centonze y cols., 1994; Kampman y cols., 1996).

En los huevos está la mayor contribución de colesterol de la dieta occidental. Así, una asociación con el consumo de huevos podría reflejar el efecto de la ingestión de colesterol.

Los estudios en animales han demostrado que los metabolitos del colesterol en la luz del colon pueden actuar promoviendo la carcinogénesis del colon. Estos incluyen a los metabolitos del colesterol, coprostanol y colestano, producidos por las bacterias del colon (Uchida y cols., 1977; Cruse y cols., 1979; Hiramatsu y cols., 1983).

Basados en estas pruebas, el consumo de huevos posiblemente aumente el riesgo del cáncer colorrectal.

4.10.2.10 Leche y productos lácteos

Dos estudios de cohortes (Giovannucci y cols., 1994; Phillips y Snowdon, 1985) y siete de casos y controles (Manousos y cols., 1983; Phillips y Snowdon, 1985; Tajima y Tominaga, 1985; Lee y cols., 1989; Peters y cols., 1989; Bostick y cols., 1993; Kampman y cols.,

1996) no han notificado asociación entre los productos lácteos y el riesgo de cáncer colorrectal.

Sin embargo, los resultados de otros 11 estudios de casos y controles son equívocos. Uno, realizado entre Adventistas del Séptimo Día en los Estados Unidos, informó que las personas que consumían leche al menos una vez al día, tenían disminución del riesgo de cáncer de colon (RP = 0,3) comparadas con las que consumían menos de una porción al día (Phillips, 1975). También se observaron asociaciones protectoras con la leche en un estudio francés de casos y controles (RP = 0,7; $p < 0,03$) (Macquart-Moulin y cols., 1986) y en un estudio italiano de casos y controles (Centonze y cols., 1994). En un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos (Young y Wolf, 1988) la alta frecuencia del consumo de leche cultivada se asoció con una disminución del riesgo de cánceres de colon proximal (RP = 0,5; 0,3-1,0) y distal (RP = 0,8; 0,45-1,3), pero la asociación no fue evidente para la leche fresca. Otro estudio de casos y controles en los Estados Unidos notó también asociación con el yogur (RP = 0,8; $p < 0,05$) pero no con la leche (Peters y cols., 1992).

Varios estudios han sugerido que un mayor consumo de leche o de productos lácteos podría asociarse con un aumento del riesgo de cáncer colorrectal. Uno de los primeros trabajos señaló que, a medida que se incrementaba el consumo de leche, aumentaba el riesgo de cáncer colorrectal (Haenszel y cols., 1973). Otros dos estudios de casos y controles encontraron también que consumos mayores de leche se asociaban con aumentos moderados del riesgo de cáncer colorrectal (Kune y cols., 1987; Tuyns y cols., 1988). Un estudio de casos y controles realizado en el Canadá, que examinó los consumos de la categoría “misceláneos lácteos” (crema, helados, postres, leche) y los riesgos de cáncer de colon y recto, indicó que las mujeres en el tercil superior de consumo tenían elevación moderada del riesgo de cáncer de colon, pero no hubo asociación evidente para hombres. Para el cáncer rectal, las mujeres en el tercil superior presentaban un aumento marcado del riesgo, mientras que en los hombres se observó un aumento moderado del riesgo (Miller y cols., 1983). Aunque al realizarse el ajuste en función de las grasas saturadas los riesgos relativos disminuyeron algo, el aumento del riesgo con el consumo elevado de productos lácteos persistió.

Se ha notificado que el queso o no tiene asociación con el riesgo de cáncer de colon y recto (Tuyns y cols., 1988) o se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de colon (RP = 1,7; $p = 0,03$) y recto (RP = 1,8; $p = 0,01$) (Bidoli y cols., 1992).

Finalmente, un estudio de casos y controles realizado en España encontró que las personas en el cuartil de consumo superior para productos lácteos tenían grandes aumentos de riesgo de cáncer rectal al compararlos con las que estaban en el cuartil inferior. Sin embargo, en este mismo estudio, no hubo asociación entre el consumo de alimentos lácteos y el riesgo de cáncer de colon (Benito y cols., 1991).

Parece probable que cualquier aumento del riesgo del cáncer colorrectal asociado con productos lácteos pueda deberse a las grasas, mientras que cualquier disminución del riesgo podría ser consecuencia del contenido de vitamina D y calcio y, posiblemente, para algunos productos lácteos, de conjugados del ácido linoleico. En consecuencia, las pruebas sobre la relación entre el cáncer colorrectal y los productos lácteos son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.2.11 Café

Se ha asociado el consumo de cafeína o café con un aumento de casi el doble del riesgo de cáncer de colon en poblaciones predominantemente de origen mormón (Slattery y cols., 1990) y en Adventistas del Séptimo Día (Phillips y Snowdon, 1985), y con riesgo mucho menor en un estudio de casos y controles en los Estados Unidos (Graham y cols., 1978). En 10 estudios, el consumo de café se ha asociado con una disminución del riesgo de cáncer colorrectal (estimaciones de riesgo en el intervalo de 0,6 a 0,7) (Haenszel y cols., 1973; Jacobsen y cols., 1986; Macquart-Moulin y cols., 1986; La Vecchia y cols., 1988, 1989; Tuyns y cols., 1988; Lee y cols., 1989; Rosenberg y cols., 1989; Benito y cols., 1991; Centonze y cols., 1994). Mientras que dos de estos 10 estudios (Haenszel y cols., 1973; Rosenberg y cols., 1989) se realizaron en los Estados Unidos, y el estudio de Lee (1989) se llevó a cabo en Singapur, los otros siete se realizaron en Europa. Otros cuatro estudios no encontraron asociación con el café: el estudio de una cohorte (Nomura y cols., 1986); y tres de casos y controles (Graham y cols., 1988; Bidoli y cols., 1992; Peters y cols., 1992); tres de estos cuatro estudios se realizaron en los Estados Unidos.

Algunas de las diferencias en los hallazgos podrían ser consecuencia de las diferencias en la cantidad de café consumido. Por ejemplo, en el estudio de Bjelke (Bjelke, 1973, 1974), donde se observó una reducción del riesgo en el nivel superior de consumo, los que estaban en el nivel de consumo intermedio (2 a 3 tazas por día) tenían un nivel de riesgo elevado similar al observado en los mormones y los Adventistas del Séptimo Día donde el nivel superior de consumo fue solo de

dos a tres tazas. En el estudio de Rosenberg y cols. (1989), la disminución del riesgo de cáncer de colon solo se observó para bebedores de más de cuatro tazas de café por día. No se observó efecto sobre el riesgo a niveles de consumo menores. También es posible que el aumento del riesgo con el consumo de café informado por Snowdon y Phillips (1984) y Graham y cols. (1978) sea reflejo de la interferencia con otros factores alimentarios, tales como las grasas o las carnes rojas, ya que en ninguno de estos estudios se tomaron en forma detallada los datos de la dieta. Como ya se ha sugerido, otra gran diferencia entre los estudios que muestran aumento o no cambio en el riesgo frente a los que sugieren asociación protectora es que la mayoría de los que muestran aumento o no cambio del riesgo se realizaron en los Estados Unidos (6 de 7) y la mayoría de los que notificaron disminución del riesgo se realizaron en Europa (7 de 10). Existen diferencias significativas en la preparación del café entre ambas poblaciones.

Los estudios realizados en animales no han mostrado correlación entre el consumo de café y la inducción tumoral (Bauer y cols., 1977; Palm y cols., 1984). El mecanismo por el cual el café podría influir sobre el riesgo del cáncer colorrectal no está claro. Sin embargo, se ha propuesto que el café puede disminuir el riesgo de cáncer de colon al reducir la excreción de ácidos biliares y esteroides en el intestino (Jacobsen y Thelle, 1987). Otros posibles mecanismos incluyen la inhibición de la carcinogénesis química por la cafeína u otros compuestos del café (por ejemplo, kahweol y cafestol) (Nomura, 1974; Lam y cols., 1982; Wattenberg y Lam, 1983). En contraste, se ha encontrado que el café es mutagénico en la prueba de Ames (Levin, 1982; Kosugi y cols., 1983).

Las pruebas sugieren que el café puede disminuir el riesgo de cáncer colorrectal, pero son aún insuficientes.

4.10.3 PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

4.10.3.1 Otros residuos

Residuos químicos

En el agua: cloro

En 1991 el IARC revisó la relación entre agua clorada y riesgo de cánceres de colon y recto. Un estudio de casos y controles (Lawrence y cols., 1984) no mostró elevación del riesgo de cáncer colorrectal en conjunto al comparar entre aguas superficiales y subterráneas; los datos de exposición se recolectaron a nivel individual. Otros cuatro estudios de casos y controles (Brenniman y cols., 1980; Gottlieb y cols., 1982; Young

y Kanarek, 1983; Zierler y cols., 1986) examinaron el riesgo de cáncer de colon y recto por separado utilizando una definición de exposición basada en la comunidad y una variedad de comparaciones entre agua clorada y tratada de otra manera o no tratada. Tres de las 14 estimaciones de riesgo resultaron ser elevadas en forma estadísticamente significativa, uno para cáncer de colon en mujeres (RP = 1,4, $p < 0,05$) (Young y Kanarek, 1983) y dos para cáncer rectal en hombres (RP = 3,2, 2,0-5,2) y mujeres (RP = 1,7; 1,0-3,1) (Gottlieb y cols., 1982). Todas las otras estimaciones de riesgo no fueron estadísticamente diferentes de 1,0. Se realizaron seis estudios de correlación (De Rouen y Diem, 1977; Kuzma y cols., 1977; Bean y cols., 1982; Cantor y cols., 1978; Tuthill y Moore, 1980; Isacson y cols., 1983). De estos seis, solo uno (De Rouen y Diem, 1977) fue consistente con un aumento del riesgo de cáncer de colon, los otros cinco fueron esencialmente nulos. Para el cáncer rectal, los resultados fueron más variables, habiéndose informado tanto aumentos del riesgo (De Rouen y Diem, 1977; Bean, 1982) como disminución (Isacson y cols., 1983) en asociación con agua clorada frente a no clorada. Tuthill y Moore (1980) indicaron correlación positiva con una estimación de exposición de trihalometano y los otros dos estudios fueron nulos (Kurzma y cols., 1977; Cantor y cols., 1978).

Los datos sobre la relación entre el agua de beber clorada y el cáncer colorrectal son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.10.3.2 Cocción

Asado a la parrilla, a la barbacoa; fritos

Sugimura y Sato (1983) propusieron originalmente que las aminas heterocíclicas específicas, mutágenos fuertes presentes en los alimentos cocinados, eran importantes en la etiología del cáncer de colon. Se han identificado varias clases separadas de estos compuestos (Jagerstad y cols., 1986) y se ha demostrado que son carcinogénicas en animales (Ohgaki y cols., 1986).

En el estudio de Gerhardsson de Verdier y cols. (1991) se notificó una razón de posibilidades para el cáncer de colon de 2,7 (1,4-5,9) para los consumidores más frecuentes de carne frita con la superficie muy dorada (máximo 40% frente a menor de 60% de consumo) y un riesgo aún mayor (RP = 6,0) para cáncer rectal. De modo similar, Schiffman (1990) notó un aumento en 3,5 veces del riesgo para los que preferían carnes bien cocidas. Se han obtenido hallazgos similares en un estudio de casos y controles de adenoma colorrectal (Probst-Hensch y cols., 1997). Los sujetos que comieron carnes rojas más de una vez por semana, fritas más del 10% de las veces, y que la comieron con la

superficie muy dorada, tenían mayor riesgo de adenomas que los que la comieron una vez o menos por semana, la frieron el 10% o menos de las veces, y la comieron con la superficie menos dorada (RP = 2,2, 1,1-4,3). El riesgo de adenoma se incrementó también con la frecuencia en que se frió la carne roja.

Las aminas heterocíclicas que provienen de carnes muy cocinadas son metabolizadas por las enzimas *N*-acetil transferasa y CYP_{1A2}; ambas enzimas tienen marcada variación fenotípica, determinada genéticamente, en la población (Turesky y cols., 1991;

Kadlubar y cols., 1992), pero no todos los mecanismos y datos genéticos son consistentes (Vineis y McMichael, 1996).

Se ha observado aumento del riesgo de cáncer de colon en acetiladores rápidos en cuatro de cinco estudios; además, en dos de ellos solo se encontró asociación en los comedores de carne (Lang y cols, 1995; Roberts-Thomson y cols., 1995).

La cocción de carne a temperatura elevada posiblemente aumente el riesgo de cáncer colorrectal.