

4.18 Vejiga

El cáncer de la vejiga es el onceavo más común en términos de incidencia. Las tres cuartas partes de los casos son hombres, entre los que es el octavo cáncer más común. En 1996, se estimó que se produjeron 310.000 casos, lo que constituye el 3% de todos los nuevos casos de cáncer.

En general, la incidencia y la mortalidad por este cáncer son crecientes, sobre todo en las sociedades desarrolladas.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Las dietas con alto contenido en hortalizas y frutas probablemente protejan contra el cáncer vesical.

Existen pruebas consistentes de que cierta cantidad de factores alimentarios no está asociada con este cáncer. Las pruebas de que el consumo regular de alcohol no modifica el riesgo son convincentes. El consumo regular de té negro y del edulcorante sacarina probablemente no afecten al riesgo. El panel también señala que los ciclamatos posiblemente no modifiquen el riesgo.

Las causas no alimentarias establecidas del cáncer de vejiga son el hábito de fumar, la exposición ocupacional a productos químicos carcinógenos y la infección con el parásito *Schistosoma haematobium*.

El medio alimentario más efectivo de prevenir el cáncer de vejiga es el consumo de dietas con alto contenido en hortalizas y frutas.

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER DE VEJIGA

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 del cáncer de vejiga o no tienen relación con él. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente		Alcohol	
Probable	Hortalizas y frutas	Té negro Sacarina	
Posible		Huevos Ciclamatos	Café ^a
Insuficiente	Carotenoides Vitamina C Retinol		Grasa total Hidrocarburos clorados Alimentos fritos

Para una explicación de los términos utilizados en la matriz, véase el capítulo 3.

^a El riesgo parece aumentar solo por encima de cinco tazas al día.

INTRODUCCIÓN

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de vejiga es el onceavo cáncer más común en el mundo. En 1996, se estimó que se diagnosticaron 310.000 nuevos casos en el mundo (OMS, 1997), lo que constituye el 3% de todos los nuevos cánceres.

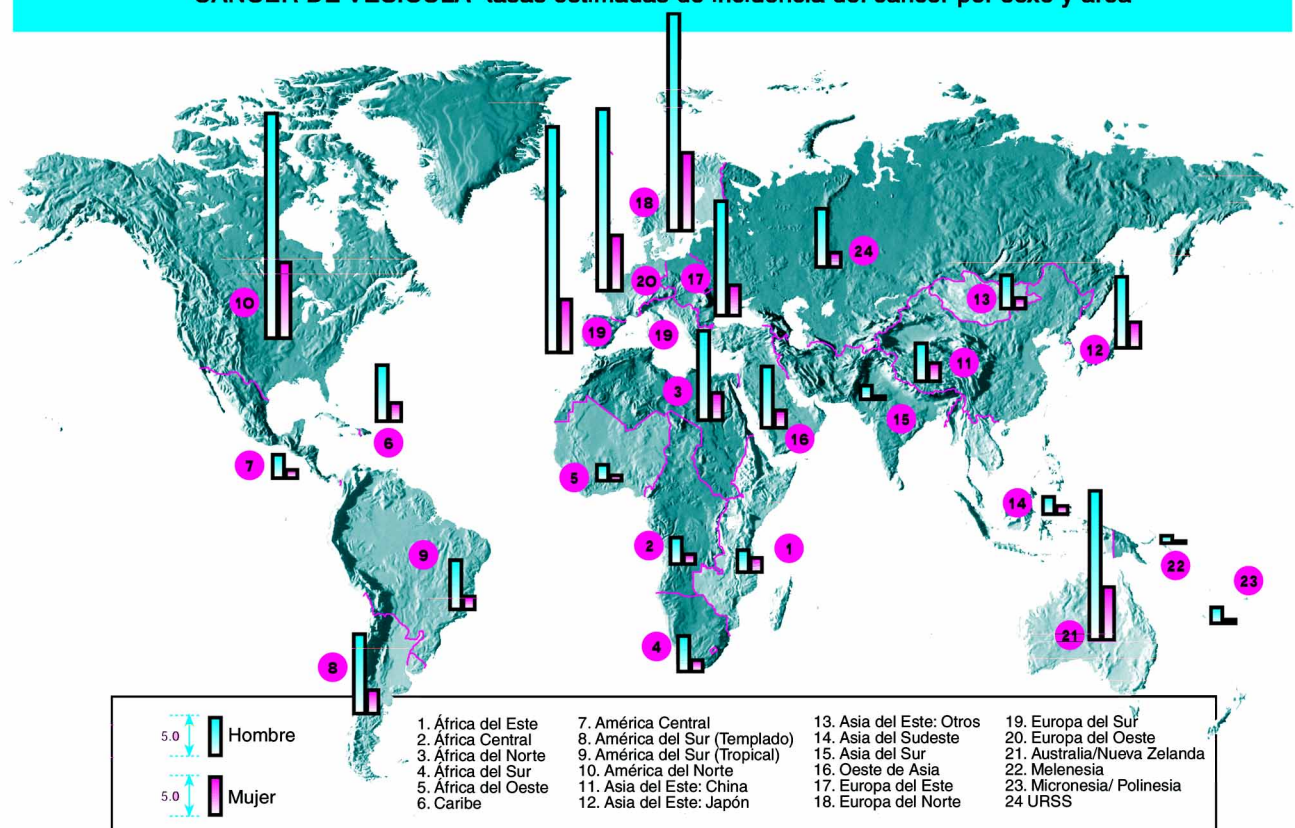
Las tasas más elevadas de incidencia del cáncer de vejiga se encuentran en América del Norte, Europa, África septentrional y China. Las tasas de incidencia muestran una tendencia ascendente en los Estados Unidos y en la mayoría de los países europeos, fundamentalmente en hombres. Más del 50% de los casos se encuentran en el mundo desarrollado.

RECUADRO 4.18.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y RIESGO DE CÁNCER VESICAL

Los siguientes factores no alimentarios aumentan el riesgo de cáncer de vejiga:

- Hábito de fumar tabaco
- Exposiciones ocupacionales específicas
- Infestación: *Schistosoma haematobium*

La incidencia del cáncer de vejiga es de dos a cinco veces mayor en hombres que en mujeres (Parkin y cols., 1992; Silverman y cols., 1992); en 1996, aproximadamente el 75% de los casos eran hombres. En países tropicales y subtropicales, donde el *Schistosoma haematobium* es endémico, el cáncer de vejiga es el

CÁNCER DE VESÍCULA tasas estimadas de incidencia del cáncer por sexo y área


cáncer más común entre hombres y el segundo, después del cáncer de mama, en mujeres, lo que constituye alrededor del 30% de todos los cánceres (Badawi y cols., 1995).

El tipo histológico predominante del cáncer de vejiga es el carcinoma transicional de células epiteliales (Silverman y cols., 1992). Sin embargo, el carcinoma de células escamosas es el principal tipo en zonas donde la infestación urinaria con *Schistosoma* es prevalente (Badawi y cols., 1995).

La supervivencia entre pacientes con cáncer de vejiga es buena; para los casos de tumores localizados, un 90% alcanza los cinco años. Las tasas de mortalidad han disminuido recientemente en muchos países (Coleman y cols., 1993). En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer de vejiga se estimó en 144.000 personas, 2% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGÉNESIS

Entre los factores no alimentarios, el hábito de fumar es considerado en la actualidad como la principal causa del cáncer de vejiga, que explica al menos el 40-50% de todos los casos (IARC, 1986; Silverman y cols., 1992). La exposición ocupacional a ciertas aminas aromáticas es otra causa conocida de cáncer de vejiga. Sin embargo, la mayoría de estas aminas aromáticas, que son carcinógenos, ya no se utilizan en las industrias o la exposición a los trabajadores se ha reducido grandemente como resultado del mejoramiento del proceso tecnológico. Se estima que alrededor del 19% de los cánceres de vejiga en hombres y del 6% en mujeres pueden atribuirse a la exposición ocupacional a productos químicos (IARC, 1980; Ward y cols., 1991).

Aunque los mecanismos subyacentes no se conocen perfectamente, la infestación con *Schistosoma haematobium* es indudablemente la causa dominante del cáncer de vejiga en ciertas zonas (Badawi y cols., 1995). Estudios realizados recientemente han mostrado que existe polimorfismo en los genes responsables de la bioactivación y la desintoxicación de las aminas aromáticas carcinogénicas (Kadlubar, 1994; Spruck y cols., 1994); estos compuestos pueden derivarse del humo del tabaco, de la exposición ocupacional y de la dieta. Es necesario que los futuros estudios epidemiológicos sobre los factores alimentarios y el cáncer de vejiga consideren estos factores de susceptibilidad.

Se han descrito algunas mutaciones y deleciones en los protooncogenes y los genes supresores de tumores, pero la patogénesis molecular completa permanece aún sin aclarar (Schulte, 1988).

EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES

El informe de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), concluyó que el consumo de café “había sido frecuentemente asociado con el cáncer de vejiga”, pero que estas relaciones no parecían ser causales. Tampoco se planteó que los edulcorantes no nutritivos (fundamentalmente la sacarina) “fueran un factor de riesgo significativo”. El siguiente informe, *Diet and Health* (NAS, 1989), señaló que el riesgo de cáncer de vejiga estaba claramente asociado con el uso del tabaco y con diversas exposiciones ocupacionales, y que las posibles asociaciones con el uso de edulcorantes artificiales y el consumo de alcohol y de café no se habían confirmado.

REVISIÓN

4.18.1 CONSTITUYENTES ALIMENTARIOS

4.18.1 Grasa y colesterol

Grasa total

Un estudio de cohorte, llevado a cabo entre hombres japoneses residentes en Hawai, no mostró asociación entre el consumo total de grasas y el riesgo de cáncer de vejiga, con un riesgo relativo de 0,9 (0,5-1,4). El estudio evaluó la dieta utilizando un solo recuento de 24 horas (Chyou y cols., 1993).

Cuatro estudios de casos y controles de cáncer de vejiga, realizados en España, Nueva York, el estado de Washington y Suecia, han notificado aumentos de débiles a moderados en el riesgo con consumos elevados de grasa total (RP que oscilan entre 1,3 y 1,8, ns). En tres estudios, las razones de posibilidades se ajustaron en función del consumo total de energía (Steineck y cols., 1990; Riboli y cols., 1991; Vena y cols., 1992; Bruemmer y cols., 1996).

Un estudio ecológico internacional mostró correlaciones positivas sustanciales entre la mortalidad por cáncer de vejiga y el consumo de grasas y aceites ($r = 0,7$ tanto para hombres como para mujeres, $p < 0,01$ para mujeres) (Armstrong y Doll, 1975).

Un estudio experimental indicó que ni las grasas saturadas ni las poliinsaturadas tenían un efecto promotor en la carcinogénesis de vejiga (Kitano y cols., 1995).

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido total de grasas pueden aumentar el riesgo de cáncer de vejiga, pero aún son insuficientes.

Grasas saturadas o grasa animal

Un estudio de casos y controles, realizado en España, notificó un aumento del riesgo de cáncer de vejiga aso-

ciado con consumos elevados de grasas saturadas, RP = 2,3 (1,4-3,6) para el cuartil frente al inferior (Riboli y cols., 1991). Otro estudio, efectuado en el estado de Washington (Estados Unidos), mostró un ligero incremento en el riesgo, con una razón de posibilidades de 1,5 (0,7-3,2) para más de 41 g/día de grasa saturada, al comparar con menos de 21 g/día (Brummer y cols., 1996).

Un estudio experimental no mostró ningún efecto promotor de las grasas saturadas en la carcinogénesis de vejiga (Kitano y cols., 1995).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en grasa saturada o animal y el riesgo de cáncer de vejiga son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Colesterol

Un estudio de casos y controles, llevado a cabo en el Canadá, mostró un aumento del riesgo de cáncer de vejiga con consumos elevados de colesterol; las razones de posibilidades para cada incremento de 500 mg/día fueron de 1,4; la mitad del consumo de colesterol en este estudio provino de los huevos (Risch y cols., 1988). (Véase también la sección 4.18.2 sobre Huevos.)

Las pruebas que relacionan las dietas con contenido elevado de colesterol y el riesgo de cáncer de vejiga comprenden solo un estudio que examinó el consumo de colesterol como tal; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.1.2 Alcohol

En 1988, un Grupo de Trabajo del IARC examinó ocho estudios de casos y controles, cuatro estudios de

cohortes de alcohólicos, un estudio de trabajadores de una cervecería y un estudio de cohorte de un grupo de la población general, y concluyó que las pruebas no mostraban asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de vejiga. Posteriormente, se han realizado muchos otros estudios que examinaron esta relación.

En los Cuadros 4.18.1 y 4.18.2 se presentan dos estudios prospectivos y diecinueve de casos y controles. Se incluyen los revisados por el Grupo del IARC, con la excepción de los que tenían menos de 20 casos, y no se incluyen los estudios de cohortes de alcohólicos o trabajadores de cervecería

Los dos estudios prospectivos que se muestran en el Cuadro 4.18.1 notificaron una asociación esencialmente nula para el consumo de alcohol; estas cohortes estaban constituidas por Adventistas del Séptimo Día de California y por hombres descendientes de japoneses que residían en Hawai; las estimaciones de riesgo para el consumo de alcohol se ajustaron en función del hábito de fumar en ambos estudios.

Los 19 estudios de casos y controles que se muestran en el Cuadro 4.18.2 se realizaron en una variedad de lugares, entre los que se incluyen Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Dinamarca, Japón, Italia, Turquía y Francia. Con mayor frecuencia, estos estudios examinaron el consumo de alcohol como una variable dicótoma, por ejemplo, consumo “siempre”, comparado con “nunca”; “sí”, comparado con “no”; “algo”, comparado con “nada”, o “consumidores” comparados con “no consumidores”. Algunos estudios, sin embargo, trataron de cuantificar el consumo y compararon más de dos niveles de consumo. Solo uno de los 19 estudios indicó una asociación estadísticamente significativa; esta mostró un aumento del riesgo de más del

CUADRO 4.18.1 CONSUMO DE ALCOHOL^a Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	FACTOR DE EXPOSICIÓN AL ALCOHOL	RIESGO RELATIVO		AJUSTADOS SEGÚN		
			COMPARACIÓN ^b	(95% IC) ^c	SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Mills y cols., 1991, California, EUA	34.198: 52 muertes	Alcohol	Algo vs nada	1,3 (0,6-3,0)**	Si	Si	Si
Chyou y cols., 1993, Hawai, EUA	8.006: 96 casos Hombres japoneses ^d	Alcohol total	³ 15vs 0 g/ día	1,2 (0,7-2,0)**	Si	Si	No

* * p > 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior

^a El cuadro incluye los estudios en que se notificaron los resultados para el consumo total de alcohol o el patrón de consumo general de alcohol, y no incluye los estudios que indicaron solo los resultados sobre el consumo de bebidas alcohólicas específicas

^b g = gramos

^c Ajustado en función de uno o más de los siguientes aspectos: residencia rural, consumo de café, jugo de frutas azucarado, verduras cocinadas, carnes/aves/pescados

^d Cáncer del tracto urinario; puede incluir cánceres del uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga urinaria

CUADRO 4.18.2 CONSUMO DE ALCOHOL^A Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^B	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^C	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^C
Dunham y cols., 1968, Nueva Orleáns, EUA	493	Bebidas alcohólicas	Consumo intenso vs ocasional	No asoc.	Sí/No	No	Sí
Morgan y Jain, 1974, Toronto, Canadá	74 mujeres	Alcohol	Consumo vs no consumo	0,9 ^f	Sí	Sí	No
	158 hombres	Alcohol	Consumo vs no consumo	0,4 ^g	Sí	Sí	No
Williams y Horn, 1977, EUA	73 mujeres	Alcohol total de toda la vida	Alto vs bajo, on- zas-años	0,8**	Sí	Sí	Sí
	206 hombres	Alcohol total de toda la vida	Alto vs bajo, on- zas-años	0,4**	Sí	Sí	Sí
Wynder y Goldsmith, 1977, EUA	158 mujeres	Alcohol	Alto vs bajo	No asoc.	Sí	No	Sí
	574 hombres	Alcohol	Alto vs bajo	No asoc.	Sí	No	Sí
Howe y cols., 1980, Canadá	152 mujeres	Alcohol	Siempre vs nunca	0,8 (0,4-1,4)	Sí	No	No
	480 hombres	Alcohol	Siempre vs nunca	0,9 (0,6-1,2)	Sí	No	No
Cartwright y cols., 1981, Yorkshire	210 mujeres ^e	Alcohol	Siempre vs nunca	1,1 (0,7-1,7)	Sí	No	No
	631 hombres ^e	Alcohol	Siempre vs nunca	1,1 (0,9-1,4)	Sí	No	No
West, Reino Unido Sullivan, 1982, Nueva Orleáns, EUA	82	Bebidas alcohólicas	^h	No asoc.	No	No	No
Mommsen y cols., 1982, Aarhus, Dinamarca	165 hombres	Alcohol	Consumidor vs no consumidor	1,7	Sí	Sí	Sí
Najem y cols., 1982, Nueva Jersey, EUA	75	Alcohol	Sí vs No	1,0 (0,6-1,9)	Sí	No	Sí
Mommsen y cols., 1983, Aarhus, Dinamarca	47 mujeres	Hábito de beber alcohol	nd	No asoc.	Sí	No	Sí
Thomas y cols., 1983, EUA	725 mujeres	Bebe alcohol	³ 42 raciones/ se- mana vs nada	1,0**	Sí	Sí	Sí
	2.226 hombres	Bebe alcohol	³ 42 raciones/ se- mana vs nada	0,7**	Sí	Sí	Sí
Ohno y cols., 1985, Nagoya, Japón	66 mujeres	Bebidas alcohólicas	Siempre vs nunca	0,6 (0,3-1,1)	Sí	Sí	Sí
	227 hombres	Bebidas alcohólicas	Siempre vs nunca	0,8 (0,6-1,2)	Sí	Sí	Sí
Wynder y cols., 1985, EUA	194 hombres	Alcohol	nd	No asoc.	Sí	nd	Sí
Brownson y cols., 1987, Missouri, EUA	823 hombres	Consumo de alcohol	Ex bebedores vs nunca bebedores	0,9 (0,5-1,5)	Sí	Sí	No
			Bebedores actuales vs nunca bebedores	1,1 (0,9-1,3)	Sí	Sí	No
Risch y cols., 1988, Canadá	826 mujeres	Alcohol total	Por 20 ml/día	1,3 (1,0-1,8)	Sí	No	Sí
	hombres	Alcohol total	Por 20 ml/día	0,97 (0,95-1,00)	Sí	No	Sí
Slattery y cols., 1988, Utah, EUA	332 hombres	Alcohol	Algo vs nada	1,5 ⁱ	Sí/No	No	No
La Vecchia y cols., 1989, Italia septentrional	163	Alcohol	Tercil S vs I	0,9**	Sí	No	No
Akdas y cols., 1990, Turquía	194	Alcohol	Siempre bebedores vs no bebedores	1,7	Sí	No	No

CUADRO 4.18.2 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^c	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Momas y cols., 1994, Francia meridional	219 hombres	Alcohol bebido toda la vida	> 1.200.000 vs < 15.000 g/ toda la vida	3,1 (1,2-8,2)	Si	Si	Si
<p>* p ≤ 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior</p> <p>** p > 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior</p> <p>nd información no disponible o que no está clara en el artículo</p> <p>^a El cuadro incluye estudios en los que se notificaron los resultados para el consumo total de alcohol o patrones generales de consumo de alcohol, y no incluye estudios en los que solo se indicaron los resultados sobre el consumo de bebidas alcohólicas específicas</p> <p>^b g = gramos; S = superior; I = inferior; ml = mililitros</p> <p>^c 95% IC = 95% intervalo de confianza; asoc. = asociación</p> <p>^d Ajustado, pareado y/o estratificado en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza; hospital; tipo de caso (prevalente frente a incidente); nicturia; cirugía prostática; hábito de fumar habanos con ambos extremos cortados; nivel socioeconómico; trabajo con petróleo o gasolina; enfermedad venérea previa; consumo de tabaco mascado; trabajo industrial; trabajo con petróleo o asfalto; síntomas de cistitis; trabajo con productos químicos; zona geográfica; lugar de nacimiento; residencia; exposición ocupacional a elementos dañinos; año de la entrevista; consumo de café durante toda la vida; consumo de especias; ocupación de alto riesgo para cáncer de vejiga; residencia en un zona no mediterránea; consumo poco frecuente de espinacas, zanahorias, calabacines; lugar de nacimiento en un zona mediterránea; consumo de sacarina</p> <p>^e Incluye casos prevalentes e incidentes</p> <p>^f La RP es para nunca fumadores; RP = 1,7 para consumo de alcohol entre mujeres que siempre han fumado</p> <p>^g La RP es para nunca fumadores; RP = 1,4 para el consumo de alcohol entre hombres que siempre han fumado</p> <p>^h Diferencia estadísticamente no significativa entre casos y controles en el consumo promedio</p> <p>ⁱ RP = 2,2 (0,8-6,1) entre nunca fumadores</p> <p>^j Este estudio formó parte del estudio colectivo de Thomas y cols., 1983, cuyos resultados aparecen también en el cuadro</p>							

triple para hombres, en Francia meridional, que notificaron niveles de consumo de más de 1.200 kg de alcohol durante toda la vida, al comparar con un consumo de menos de 15 kg; esta asociación se ajustó en función del hábito de fumar (Momas y cols., 1994). De las 27 asociaciones estadísticamente no significativas descritas en el Cuadro 4.18.2, que relacionaron diferentes niveles de consumo de alcohol y se presentaron por separado para los dos sexos en algunos estudios, 20 razones de posibilidades estuvieron entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que “no había asociación”, pero no se proporcionó el valor de la razón de posibilidades), cuatro fueron de 0,75 o inferiores, y cuatro de 1,5 o mayores.

En nueve de los 21 estudios epidemiológicos de los Cuadros 4.18.1 y 4.18.2, las estimaciones de riesgo para el consumo de alcohol se ajustaron en función del hábito de fumar. En ocho estudios, las asociaciones se presentaron por separado para hombres y mujeres, pero no fue evidente una diferencia en el patrón de asociaciones entre los sexos; la mayoría de las asociaciones era cercana a cero.

Sobre la base de una gran cantidad de estudios epidemiológicos consistentes, las pruebas de que el consumo elevado de alcohol no tiene relación con el riesgo de cáncer de vejiga son convincentes.

4.18.1.3 Vitaminas Carotenoides

Un estudio de cohorte de cáncer de vejiga, llevado a cabo con personas de edad avanzada en California (Estados Unidos), notificó un riesgo relativo de 1,3 (ns) para hombres con un consumo elevado de b-carotenos (Shibata y cols., 1992).

De los siete estudios de casos y controles que examinaron los consumos totales de carotenos o b-carotenos, dos hallaron asociaciones protectoras fuertes o moderadas, con RP que oscilaron entre 0,4-0,5 para consumos altos (en hombres menores de 65 años solo en un estudio) (La Vecchia y cols., 1989; Vena y cols., 1992). Otro estudio mostró débiles asociaciones protectoras para ambos sexos (RP de 0,5 [ns] y 0,7 [ns] para mujeres y hombres, respectivamente) para el cuartil de consumo superior frente al inferior (Nomura y cols., 1991). Los otros cuatro estudios no mostraron asociaciones materiales (RP = 0,9-1,3, ns) para consumos elevados (Risch y cols., 1988; Steineck y cols., 1990; Riboli y cols., 1991; Bruemmer y cols., 1996). Se realizaron ajustes en función del hábito de fumar en todos estos estudios y del consumo de energía total en tres (Riboli y cols., 1991; Vena y cols., 1992; Bruemmer y cols., 1996).

En cuatro estudios prospectivos que examinaron los niveles séricos de b-carotenos no se notaron diferen-

cias significativas entre los controles y los que posteriormente desarrollaron cáncer de vejiga (Nomura y cols., 1985; Wald y cols., 1988; Helzlsouer y cols., 1989; Knekt y cols., 1990), aunque un estudio mostró que los casos tenían niveles séricos inferiores de licopeno que los controles ($p = 0,07$) (Helzlsouer y cols., 1989). Los resultados de estos estudios se basaron en poblaciones relativamente pequeñas (menos de 35 casos).

La mayoría de los estudios epidemiológicos del cáncer de vejiga que han examinado los carotenoides tanto de la dieta como del suero no han encontrado ninguna asociación, aunque unos pocos sugieren una disminución del riesgo. El patrón global de asociaciones epidemiológicas es consistente con un riesgo marginalmente reducido, pero es posible que esto sea consecuencia de que los carotenoides son, más que agentes activos en sí mismos, marcadores del consumo de alimentos de origen vegetal.

Las pruebas sugieren que los niveles elevados de carotenoides en la dieta podrían reducir el riesgo de cáncer de vejiga, pero aún son insuficientes.

Vitamina C

Un estudio prospectivo del cáncer de vejiga, realizado en California (Estados Unidos), no observó ninguna asociación material para el consumo de vitamina C en la dieta, $RR = 0,9$ (0,5-1,7) para el tercil superior frente al inferior (Shibata y cols., 1992).

De seis estudios de casos y controles que examinaron el consumo de vitamina C, uno conducido en el estado de Washington (Estados Unidos) encontró una asociación protectora moderada ($RP = 0,5$, 0,3-0,9) para consumos alimentarios de vitamina C de > 156 mg/día, al comparar con 78 mg/día o menos; esta asociación se ajustó en función del hábito de fumar, del consumo total de energía y de otros factores (Bruemmer y cols., 1996). Otro estudio, conducido en Hawái, notificó una asociación protectora estadísticamente no significativa ($RP = 0,6$, 0,2-1,4) para consumos elevados entre mujeres, pero no se observó ninguna asociación en hombres (Nomura y cols., 1991). Los resultados de otros cuatro estudios fueron esencialmente nulos, con razones de posibilidades que oscilaron entre 0,9 y 1,2 para consumos elevados (Risch y cols., 1988; Steineck y cols., 1990; Riboli y cols., 1991; Vena y cols., 1992). En resumen, solo uno de siete estudios epidemiológicos ha mostrado una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de vitamina C en la dieta y el riesgo de cáncer de vejiga.

En un estudio prospectivo y en tres estudios de casos y controles se ha observado que el uso de suplementos

de vitamina C se asocia con algún grado de disminución del riesgo. En la cohorte californiana mencionada previamente se notificó un riesgo relativo de 0,6 (0,4-0,9) para los individuos que habían utilizado suplementos de vitamina C al menos una vez por semana, mientras que no se observó asociación con la vitamina C de la dieta (Shibata y cols., 1992). En un estudio de casos y controles, realizado en el estado de Washington (Estados Unidos), se encontró una fuerte asociación protectora para consumos superiores a 502 mg/día provenientes de suplementos, al comparar con ningún consumo ($RP = 0,4$, 0,2-0,8) (ajustada en función del hábito de fumar) (Bruemmer y cols., 1996). En un estudio sueco de casos y controles, la razón de posibilidades para el consumo elevado de suplementos fue 0,7 (0,4-1,3) (Steineck y cols., 1990); en un estudio llevado a cabo en Hawái, las RP fueron 0,5 (0,3-1,1) y 1,2 (0,8-1,8) para mujeres y hombres, respectivamente (Nomura y cols., 1991).

Se ha demostrado que la vitamina C inhibe los tumores de vejiga inducidos experimentalmente por carcinógenos en algunos, pero no en todos, los estudios experimentales. En un experimento se ha comprobado que el ácido ascórbico inhibe la formación de tumores de la vejiga urinaria inducidos por el ácido 3-hidroxiantranílico en ratones (Pipkin y cols., 1969). También se ha comprobado que el ascorbato no tiene efecto sobre los tumores de la vejiga urinaria inducidos por la *N*-butil-*N*-(4-hidroxibutil) nitrosamina en ratas (Fukushima y cols., 1984), o *N*-[4-(5-nitro-2-furil)-2-tiazolil formamida en ratones (Soloway y cols., 1975). Por otra parte, la vitamina C en realidad elevó la incidencia de lesiones preneoplásicas de vejiga en ratones tratados con 2-acetil-aminofluoreno (Frith y cols., 1980). La disminución del consumo de agua puede haber contribuido a la severidad de estas lesiones. En otros experimentos se ha demostrado también que niveles alimentarios elevados de ascorbato de sodio promueven los tumores de vejiga inducidos químicamente (Fukushima y cols., 1983). Sin embargo, se reconoce que dosis elevadas, que probablemente sean irrelevantes para el uso humano normal, de las sales sódicas de productos químicos orgánicos e inorgánicos, como son el citrato y el bicarbonato de sodio, promueven la carcinogénesis de la vejiga (Fukushima y cols., 1986a,b; Cohen y cols., 1991). El contenido elevado de sodio en la dieta produce una elevación del pH urinario y de la concentración de ion sodio, lo que juega un importante papel en la carcinogénesis de la vejiga en ratas (Fukushima y cols., 1986a, b; 1987).

La vitamina C inhibe la formación de nitrosaminas, que son carcinógenos potenciales en la vejiga humana

(Preston-Martin y Correa, 1989), y puede ejercer también un efecto anticanceroso como antioxidante al bloquear el daño oxidativo del ADN (Steinmetz y Potter, 1991).

La mayoría de los datos epidemiológicos sobre la vitamina C en la dieta no muestra relación con el cáncer de vejiga; algunos estudios indican que hay disminución del riesgo con consumos elevados. Como sucede con los carotenoides, este patrón es consistente con el papel de la vitamina C como marcador del consumo de hortalizas y frutas, sin ser ella misma un agente protector causal. Sin embargo, varios estudios que examinaron el consumo de vitamina C en suplementos sugieren que hay disminución del riesgo con consumos elevados. Los resultados de los estudios experimentales han sido variables; se han identificado posibles mecanismos biológicos.

Las pruebas sugieren que el consumo elevado de vitamina C en la dieta puede disminuir el riesgo de cáncer de vejiga, pero aún son insuficientes.

Folatos

Un estudio de casos y controles realizado en el estado de Washington (Estados Unidos) no mostró ninguna asociación material entre el consumo de folatos en la dieta y el riesgo de cáncer de vejiga ($RP = 0,9, 0,5-1,6$ para el cuartil superior frente al inferior). Sin embargo, se encontró una asociación protectora para el consumo de folatos en la dieta y de suplementos combinados ($RP = 0,5, 0,3-0,9$ para el cuartil superior). Ambas asociaciones se ajustaron en función del hábito de fumar y del consumo total de calorías (Bruemmer y cols., 1996).

Las pruebas que relacionan el consumo alimentario elevado de folatos y el riesgo de cáncer de vejiga son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Retinol

Siete estudios de casos y controles de cáncer de vejiga han examinado la relación entre el consumo de retinol y el riesgo de cáncer de vejiga. Dos de ellos mostraron una asociación de moderada a fuerte ($RP = 0,4, p < 0,01$ para la tendencia) para el tercil superior en un estudio realizado en Italia (La Vecchia y cols., 1989), y una $RP = 0,5 (0,3-0,97, p = 0,03$ para la tendencia) para más de 3.338 UI/día, al comparar con menos de 1.163 UI/día, en un estudio conducido en los Estados Unidos (Bruemmer y cols., 1996). Otro estudio notificó un aumento estadísticamente no significativo del riesgo con consumos elevados en hombres, pero no en mujeres

($RP = 1,6, 0,9-2,7$ y $1,0, 0,4-2,8$, respectivamente) (Nomura y cols., 1991). Los cuatro restantes no encontraron asociaciones estadísticamente significativas (Risch y cols., 1988; Steineck y cols., 1990; Riboli y cols., 1991; Vena y cols., 1992).

Dos estudios prospectivos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los promedios de los valores de retinol en el suero, al inicio del estudio, entre los casos que posteriormente desarrollaron cáncer de vejiga y sus controles (Nomura y cols., 1985; Helzlsouer y cols., 1989), mientras que un tercer estudio sugirió que había una asociación protectora en hombres; el riesgo relativo de 0,1 (0,01-1,1), ajustado en función del hábito de fumar, no fue estadísticamente significativo (Knekt y cols., 1990).

En estudios experimentales, se ha demostrado que el retinol y sus análogos (retinoides), suministrados antes, durante o después del tratamiento con carcinógenos, inhiben la carcinogénesis en la vejiga (Sporn y cols., 1976; Murasaki y cols., 1980; Moon y Mehta, 1986).

Sobre la base de estos datos algo inconsistentes, las pruebas sugieren que el consumo elevado de retinol en la dieta puede disminuir el riesgo de cáncer de vejiga, pero aún son insuficientes.

Vitamina E

De tres estudios de casos y controles que examinaron el consumo de vitamina E en la dieta y el riesgo de cáncer de vejiga, uno notificó una razón de posibilidades de 0,7 (0,5-1,1) para el nivel de consumo superior (Riboli y cols., 1991), otro una razón de posibilidades de 0,7 (0,4-1,1) para un consumo de más de 9 mg/día comparado con 5 mg/día o menos (Bruemmer y cols., 1996), y el tercero no encontró ninguna asociación estadísticamente significativa (datos no suministrados) (Vena y cols., 1992).

De los dos estudios prospectivos que han examinado los niveles de vitamina E en suero, ninguno mostró alguna diferencia significativa en los valores de los casos comparados con los controles; estos resultados se basaron en relativamente pocos casos (35) (Nomura y cols., 1985; Helzlsouer y cols., 1989).

Un estudio realizado en ratas no mostró efectos de la vitamina E sobre el cáncer de vejiga inducido por BBN (véase la reseña de Knekt, 1991).

Sobre la base de estos datos limitados, y debido a la dificultad general para evaluar con exactitud el consumo alimentario de vitamina E, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.1.4 Minerales

Selenio

Tres estudios prospectivos han examinado la relación existente entre los niveles séricos de selenio y el riesgo de cáncer de vejiga. Dos estudios (Nomura y cols., 1987; Helzlsouer y cols., 1989) han encontrado un riesgo menor, $RR = 0,5$, $p = 0,03$ para la tendencia, para el tercil superior, y $RR = 0,3$, $p = 0,13$ para la tendencia, para el quintil superior. El otro no observó diferencias entre casos y controles (Knekt y cols., 1990).

Las pruebas de que el consumo alimentario elevado de selenio disminuye el riesgo de cáncer de vejiga son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.18.2.1 Hortalizas y frutas

Cinco estudios prospectivos han examinado la relación del cáncer de vejiga con el consumo de hortalizas y frutas, tanto consideradas como grupo, o como hortalizas o frutas por separado; estos se se presentan en el Cuadro 4.18.3. Estudios realizados en Suecia y el Japón encontraron asociaciones nulas con frutas y hortalizas combinadas, y con hortalizas verde-amarillas, respectivamente (Steineck y cols., 1988; Hirayama, 1990); estas variables colectivas, únicas e inespecíficas, fueron las únicas variables de hortalizas y/o frutas evaluadas en estos estudios y, por tanto, deben ser interpretadas con cautela. En una cohorte de Adventistas del Séptimo Día de California, el consumo elevado de verduras cocinadas y de jugos de frutas azucarados se asoció con una disminución del riesgo, pero no se observó asociación con el consumo de ensaladas verdes o de frutas cítricas frescas (Mills y cols., 1991). En otra cohorte de California, no se encontró ninguna asociación material en hombres para el consumo de hortalizas o frutas como grupo, o para hortalizas verde oscuro o amarillas, con la excepción de una disminución sugerida en el riesgo con el consumo elevado de frutas en hombres (Shibata y cols., 1992). Un estudio conducido en Hawai notificó asociaciones protectoras no significativas para el consumo elevado de frutas y varios tipos de algas; por otra parte, el consumo de hortalizas fritas se asoció con un aumento del riesgo mayor del doble, pero no fue estadísticamente significativo (véase también la sección 4.18.3 sobre alimentos asados al horno y a la parrilla, y fritos) (Chyou y cols., 1993). La mayoría de estos estudios de cohortes se realizó con menos de 100 casos de cáncer de vejiga (Steineck y cols., 1988; Mills y cols., 1991; Shibata y cols., 1992; Chyou y cols., 1993).

En el Cuadro 4.18.4 se presentan nueve estudios de casos y controles de cáncer de vejiga que examinaron algunos aspectos del consumo de hortalizas y/o frutas. Uno de los primeros estudios realizados en los Estados Unidos mostró una asociación protectora moderada con el consumo elevado de zanahorias (Mettlin y Graham, 1979). Un estudio alemán encontró una disminución estadísticamente no significativa del riesgo en hombres, pero no en mujeres, que comían regularmente hortalizas y frutas frescas (Claude y cols., 1986). Otro estudio, conducido en Hawai, encontró algunas pruebas de asociaciones protectoras para el consumo de hortalizas verde oscuro en hombres, y de zanahorias en mujeres; pero cada uno de estas hortalizas disminuía el riesgo solo en un sexo, mientras que no se observó relación con el consumo elevado de papayas y tomates (Nomura y cols., 1991). En un estudio italiano se encontraron asociaciones protectoras de fuertes a moderadas para consumos elevados de zanahorias, verduras y frutas (La Vecchia y cols., 1989; Negri y cols., 1991). En un estudio, llevado a cabo en el estado de Washington (Estados Unidos), se observó una asociación protectora estadísticamente significativa para las frutas; se hallaron asociaciones menos importantes para los hortalizas como un todo o para los tomates (Brummer y cols., 1996).

Otro estudio de casos y controles, realizado en Francia, indicó que más casos que controles consumían infrecuentemente zanahorias, espinacas y calabacines (combinados), aunque el consumo de otras hortalizas no difería entre casos y controles (Momas y cols., 1994). En el Uruguay, se observaron asociaciones protectoras con el consumo elevado de verduras y hortalizas amarillas y de frutas crudas (DeStefani y cols., 1991). En un estudio conducido en Nueva York, se indicó que había una disminución del riesgo estadísticamente significativa para el consumo elevado de varias hortalizas y frutas, entre las que se incluyen apio, lechuga, zanahorias, pimientos verdes, calabaza, guisantes, bananas y naranjas (Vena y cols., 1992). En contraposición a la mayor parte de estas pruebas, un estudio español no halló ninguna asociación con el consumo elevado de hortalizas o frutas en general, ni de zanahorias, tomates o pimientos verdes y rojos, en particular (Riboli y cols., 1991).

La gran mayoría de las asociaciones que se presentan en los Cuadros 4.18.3 y 4.18.4 sugieren que hay disminución del riesgo en el cáncer de vejiga asociada con consumos elevados de hortalizas y/o frutas, o bien que no hay ninguna relación; casi todas las estimaciones de riesgo son de 1,0 o menores; ningún estudio observó un aumento estadísticamente significativo del ries-

CUADRO 4.18.3 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE:		COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA			SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Steineck y cols., 1988, Suecia	16.477: 80	Frutas y hortalizas	nd	1,0 (0,6-1,6)	Si	No	No
Hirayama y cols. 1990, Japón		Hortalizas verde-amarillas		No asoc.			
Mills y cols., 1991, California, EUA	34.198	Jugos de frutas naturales azucarados	^a 1 vs < 1/sem.	0,3 (0,1-1,0)*	Si	Si	No
	52 muertes	Verduras cocinadas	^a 1 vs < 1/día	0,5 (0,3-1,1)**	Si	Si	No
		Frutas cítricas frescas	nd	No asoc.	No	No	No
		Ensaladas verdes	nd	No asoc. ^e	No	No	No
Shibata y cols., 1992, California, EUA	71 casos	Todo tipo de hortalizas y frutas	^a 7,9 vs < 5,5 raciones/día	0,9 (0,5-1,6)	Si	Si	No
		Todo tipo de hortalizas	^a 4,5 vs < 3,0 raciones/día	1,1 (0,6-1,9)	Si	Si	No
		Todo tipo de frutas	^a 3,5 vs < 2,2 raciones/día	0,6 (0,3-1,1)	Si	Si	No
		Hortalizas verde oscuro	^a 0,3 vs < 0,1 raciones/día	0,9 (0,5-1,7)	Si	Si	No
		Hortalizas amarillas	^a 0,7 vs < 0,3 raciones/día	1,1 (0,6-1,4)	Si	Si	No
Chyou y cols., 1993, Hawaii, EUA	8.006: 96	Frutas	^a 5 vs \leq 1/sem. ciones/día	0,6 (0,4- 1,1)*	Si	Si	No
		Nori, kobu y otras algas marinas	^a 5 vs \leq 1/sem. ciones/día	0,4 (0,1- 1,6)*	Si	Si	No
		Hortalizas fritas	^a 5 vs \leq 1/sem. ciones/día	2,6 (0,6-10,4)**	Si	Si	No

* p \leq 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior vs el inferior
 ** p > 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior vs el inferior
 nd información no clara o no disponible en el artículo
^a sem. = semana
^b asoc. = asociación
^c Cáncer del tracto urinario; puede incluir cánceres de uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga urinaria
^e RR < 1,0 (estadísticamente no significativo)

go. De los 14 estudios analíticos epidemiológicos, tres examinaron las hortalizas como un grupo colectivo y ninguno encontró asociación (Riboli y cols., 1991; Shibata y cols., 1992; Bruemmer y cols., 1996). Seis examinaron frutas o frutas crudas como grupo (DeStefani y cols., 1991; Negri y cols., 1991; Riboli y cols., 1991; Shibata y cols., 1992; Chyou y cols., 1993; Bruemmer y cols., 1996). Cinco de ellos mostraron algún grado de disminución del riesgo con consumos elevados (solamente en hombres, en un estudio) (DeStefani y cols., 1991; Negri y cols., 1991; Shibata y cols., 1992; Chyou y cols., 1993; Bruemmer y cols., 1996). Las razones de posibilidades oscilaron entre 0,4 y 0,6 en los cuatro estudios que indicaron estimaciones de riesgo (no todas fueron estadísticamente significativas). Siete estudios informaron sobre el consumo de hortalizas de hojas, como hortalizas verde oscuro, verduras cocinadas, verduras y hortalizas amarillas, o varios tipos de algas; cinco de ellos indicaron que había algún grado de disminución del riesgo con consumos elevados en

uno o ambos sexos, con estimaciones de riesgo que oscilaron entre 0,3 y 0,6 (no todas fueron estadísticamente significativas) (DeStefani y cols., 1991; Negri y cols., 1991; Nomura y cols., 1991; Mills y cols., 1991; Chyou y cols., 1993). En los otros dos estudios, ambos prospectivos, no se encontró ninguna asociación con el consumo de verduras (Hirayama, 1990; Shibata y cols., 1992). Cuatro de los cinco estudios que examinaron el consumo de zanahorias mostraron asociaciones protectoras (en mujeres, pero no en hombres, en un estudio) (Mettlin y Graham, 1979; Negri y cols., 1991; Nomura y cols., 1991; Riboli y cols., 1991; Vena y cols., 1992); estas fueron estadísticamente significativas en tres de ellos.

En muchos de los estudios epidemiológicos mostrados en los Cuadros 4.18.3 y 4.18.4, las asociaciones con hortalizas y/o frutas se ajustaron en función del hábito de fumar, el cual se reconoce que es el factor de riesgo más importante para el cáncer de vejiga (Claude y cols., 1986; La Vecchia y cols., 1989; Mills y cols.,

CUADRO 4.18.4 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Mettlin y Graham, 1979, Nueva York, EUA	569	Zanahorias	> 2/sem. vs < 1/mes	0,6*	Sí	No	No
		Hortalizas crucíferas	3 15 vs 4/mes	0,7**	Sí	No	No
Claude y cols., 1986, Alemania septentrional	91 mujeres ^d 340 hombres ^d	Frutas frescas y hortalizas	Regularmente vs no	0,9 (0,4-2,2)	Sí	Sí	Sí
		Frutas frescas y hortalizas	Regularmente vs no	0,6**	Sí	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1989	365	Verduras	Tercil S vs I	0,3 (0,2-0,4)*	Sí	Sí	Sí
		Frutas	Tercil S vs I	0,4 (0,3-0,6)*	Sí	Sí	Sí
Negri y cols., 1991, Italia septentrional	163	Zanahorias	Alto vs bajo (3 grupos)	0,6*	Sí	Sí	Sí
Nomura y cols., 1991, Hawai, EUA	66 mujeres ^d	Zanahorias	Cuartil S vs I	0,5**	Sí	Sí	Sí
		Papaya	Cuartil S vs I	1,3**	Sí	Sí	Sí
		Tomates	Cuartil S vs I	0,9**	Sí	Sí	Sí
		Hortalizas verde oscuro	Cuartil S vs I	0,8**	Sí	Sí	Sí
	195 hombres ^d	Zanahorias	Cuartil S vs I	1,0**	Sí	Sí	Sí
		Papaya	Cuartil S vs I	1,2**	Sí	Sí	Sí
		Tomates	Cuartil S vs I	0,7**	Sí	Sí	Sí
		Hortalizas verde oscuro	Cuartil S vs I	0,6*	Sí	Sí	Sí
De Stefani y cols., 1991, Montevideo, Uruguay	111	Verduras y hortalizas amarillas	No infrecuentes	Asoc. prot.	Sí	No	No
Riboli y cols., 1991, España	432 hombres	Frutas crudas	No infrecuente	Asoc. prot.	Sí	No	No
		Hortalizas	Cuartil S vs I	1,0 (0,7-1,5)**	Sí	Sí	Sí
		Frutas	Cuartil S vs I	1,0 (0,7-1,4)**	Sí	Sí	Sí
		Zanahorias	nd	No asoci.	Sí	nd	nd
		Tomates	nd	No asoci.	Sí	nd	nd
		Pimientos verdes y rojos	nd	No asoci.	Sí	nd	nd
Vena y cols., 1992, Nueva York, EUA	351 hombres	Lechugas	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Zanahorias	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Guisantes	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Apio	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Pimientos verdes	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Calabaza	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Bananas	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
		Naranjas	^e	Asoc. prot.	Sí	No	Sí
Momas y cols., 1994, Francia septentrional	219 hombres	Zanahorias, espinacas, calabacines	No infrecuentes vs infrecuente	0,6 (0,4-0,9)	Sí	Sí	Sí
Bruemmer y cols., 1996, estado de Washington, EUA	262	Frutas	> 2,7 vs ≤ 0,9/día	0,5 (0,3-0,9)*	Sí	Sí	Sí
		Hortalizas	> 3,6 vs ≤ 1,3/día	0,9 (0,5-1,5)	Sí	Sí	Sí
		Tomates	> 0,29 vs ≤ 0,07/día	0,7 (0,4-1,3)	Sí	Sí	Sí

* p ≤ 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
 ** p > 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
 nd información no disponible o no clara en el artículo
^a S = superior; I = inferior; sem. = semana
^b asoci. = asociación; asoci. prot. = asociación protectora
^c Ajustados o pareados en función de uno o más de los siguientes aspectos: industrias de alto riesgo; exposición ocupacional de alto riesgo; infección de vejiga; consumo de cerveza, café, licores; consumo diario de líquidos; hábito de comer frecuentemente alimentos enlatados; hábito de comer con frecuencia alimentos grasos; cáncer familiar de vejiga; clase social; zona de residencia; educación; grupo étnico; calorías totales; barrio de residencia; hábito de beber café a lo largo de toda la vida; consumo de especias; ocupación de riesgo para cáncer de vejiga; residencia en zona no mediterránea; consumo de alcohol a lo largo de toda la vida; lugar de nacimiento en zona mediterránea; consumo de sacarina
^d Cáncer del tracto urinario inferior; puede incluir cánceres de uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga urinaria
^e Los casos consumieron en promedio menos que los controles (estadísticamente significativos)

1991; Negri y cols., 1991; Nomura y cols., 1991; Riboli y cols., 1991; Shibata y cols., 1992; Chyou y cols., 1993; Momas y cols., 1994; Bruemmer y cols., 1996). Las asociaciones protectoras para hortalizas o frutas espe-

cíficas fueron evidentes en algunos estudios luego de realizar dichos ajustes (Mills y cols., 1991; La Vecchia y cols., 1989; Negri y cols., 1991; Nomura y cols., 1991; Momas y cols., 1994; Bruemmer y cols., 1996).

Existen 14 estudios epidemiológicos en el nivel individual sobre el consumo de hortalizas y frutas y el riesgo de cáncer de vejiga. Casi todos han notificado que hay disminución del riesgo con el consumo elevado para una variedad de categorías específicas de hortalizas y/o frutas, o bien que no hay relación. Algunos estudios han observado disminución del riesgo luego de efectuar ajustes en función del hábito de fumar cigarrillos. Las pruebas han sido más abundantes y consistentes para frutas, verduras y zanahorias.

Las dietas ricas en hortalizas y frutas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de vejiga.

4.18.2.2 Leguminosas (legumbres)

Dos estudios cohortes sobre cáncer de vejiga han notificado resultados respecto de las legumbres. En una cohorte de Adventistas del Séptimo Día (Mills y cols., 1991) no se encontró asociación con el consumo de frijoles, guisantes y lentejas, ni tampoco con el tofu en un estudio realizado en Hawai (Chyou y cols., 1993).

Las pruebas que relacionan las dietas con contenido elevado en leguminosas y el riesgo de cáncer de vejiga son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.2.3 Carnes, aves, pescados y huevos

Carnes

Cuatro estudios prospectivos han examinado la relación entre el cáncer de vejiga y el consumo de carnes. Un estudio sueco notificó un aumento del riesgo de 2,2 veces (1,1-4,4) con consumos elevados de carnes de cerdo y de res (Steineck y cols., 1988). El estudio prospectivo de los Adventistas del Séptimo Día, en California, observó también mayor riesgo con el consumo de carnes, aves y pescados combinados; el riesgo relativo fue 2,4 (1,2-4,6) para un consumo de tres o más veces por semana comparado con una frecuencia menor (Mills y cols., 1991). En un estudio prospectivo, llevado a cabo en Hawai (Chyou y cols., 1993), se encontró un riesgo relativo de 1,5 (0,8-3,2) (p para la tendencia = 0,33) con consumos de carne cinco o más veces por semana, comparados con una vez o menos. Un estudio prospectivo japonés observó un riesgo relativo de 1,0 para el consumo diario de carnes comparado con un consumo menos frecuente (Hirayama, 1990).

Cuatro estudios de casos y controles han examinado el consumo de carnes. Un estudio sueco mostró una asociación esencialmente nula para el consumo semanal de carne, cerdo y salchichas (no fritas) (RP = 0,8, 0,3-1,9). Sin embargo, la razón de posibilidades fue 1,4 (0,6-3,3) para el consumo casi diario, comparado con menos que

semanalmente, de estas mismas carnes fritas (Steineck y cols., 1990). Dos estudios, realizados en Italia y Alemania, no notificaron asociaciones materiales para el tercil superior frente al inferior de consumo de carnes o “de carne consumida frecuentemente”, respectivamente, con razones de posibilidades estadísticamente no significativas que oscilaron entre 1,0 y 1,5 para diferentes subgrupos (Claude y cols., 1986; La Vecchia y cols., 1989). Otro estudio realizado en España observó una disminución del riesgo, estadísticamente significativa, para el consumo de carnes en el cuartil superior (RP = 0,7) (Riboli y cols., 1991).

Estos datos epidemiológicos, particularmente los que se derivan de los estudios de cohortes, sugieren, si es que lo hacen, un aumento del riesgo asociado con un consumo elevado de carnes. Sin embargo, hay diferencias de patrón entre los estudios de cohortes y los de casos y controles. Sobre la base de estos datos contradictorios, no es posible establecer ninguna conclusión.

Huevos

Tres estudios prospectivos del cáncer de vejiga han mostrado esencialmente que no existe asociación con el consumo de huevos (Steineck y cols., 1988; Mills y cols., 1991; Chyou y cols., 1993).

Un estudio sueco de casos y controles mostró una asociación nula con el consumo semanal de huevos hervidos, pero un aumento del riesgo con el de huevos fritos, RP = 1,0 (0,6-1,6) y 1,8 (1,0-3,1), respectivamente (Steineck y cols., 1990). Otro estudio de casos y controles notó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo asociado con el consumo de huevos, aunque no se suministraron datos importantes (Vena y cols., 1992). Un estudio italiano indicó razones de posibilidades estadísticamente no significativas de 0,8 para los niveles más elevados de consumo de huevos (La Vecchia y cols., 1989). En un estudio que muestra una fuerte asociación positiva con el consumo de colesterol, la mitad de la ingestión calculada del colesterol se derivó de los huevos, pero no se indicó la asociación con el consumo de huevos específicamente (Risch y cols., 1988).

El consumo elevado de huevos posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de vejiga.

4.18.2.4 Leche y productos lácteos

De tres estudios prospectivos que han examinado el consumo de leche, dos no han mostrado esencialmente ninguna relación con el cáncer de vejiga (Steineck y cols., 1988; Mills y cols., 1991), mientras que el tercero, realizado en Hawai, encontró una disminución del

riesgo para un consumo de más de cinco veces por semana comparado con menos de una (RR= 0,6, 0,4-1,0; p = 0,07 para la tendencia) (Chyou y cols., 1993).

De cuatro estudios de casos y controles que investigaron el consumo de leche, uno mostró una razón de posibilidades de 0,6 (p < 0,01) para los que consumían tres o más tazas por día (Mettlin y Graham, 1979). Otro estudio señaló una RP de 1,5 (1,0-2,2) para el nivel de consumo superior de leche y de productos lácteos combinados (Riboli y cols., 1991); los dos estudios restantes no encontraron asociación con el consumo de leche (Risch y cols., 1988; La Vecchia y cols., 1989).

Cuatro de siete estudios epidemiológicos no han mostrado relación entre el consumo de leche o productos lácteos y el riesgo de cáncer de vejiga, dos han encontrado una disminución del riesgo con mayor consumo, y uno aumento del riesgo.

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en leche y productos lácteos y el riesgo de cáncer de vejiga son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.2.5 Hierbas y especias

Un estudio de casos y controles de cáncer de vejiga, llevado a en la región mediterránea de Francia, encon-

tró un aumento del riesgo con el consumo de especias en general (RP = 3,6, 2,2-6,0) para consumos elevados de especias, entre las que se incluyen anís, curry, jengibre, mostaza, pimentón, pimienta, pimienta de Jamaica y harissa colectivamente; la asociación se ajustó en función del hábito de fumar y del consumo de alcohol, hortalizas y café, así como de otros factores (Momas y cols., 1994). Los autores sugirieron que las especias podrían irritar y modificar al epitelio vesical.

Las pruebas que relacionan el consumo elevado en la dieta de hierbas y especias y el riesgo de cáncer de vejiga son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.2.6 Café, té y otras bebidas

Café

En 1971, un estudio de casos y controles que notificó un aumento inesperado en el riesgo de cáncer de vejiga asociado con el consumo de café generó interés en esta bebida como un posible factor de riesgo (Cole, 1971). Desde entonces, muchos estudios de casos y controles y varios estudios prospectivos han examinado esta relación. En 1991, un Grupo de Trabajo del IARC examinó los resultados de 22 estudios de casos y controles y de dos prospectivos, publicados hasta 1989, y concluyó que las pruebas eran consistentes con una

CUADRO 4.18.5 CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	FACTOR DE EXPOSICIÓN AL CAFÉ	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Snowdon y Phillips, 1984, California, EUA	23.912: 27 muertes	Café	> 2 tazas/día vs no consumo	1,9	Sí	Sí	Sí
Whittemore y cols., 1985, EUA	51.477: 106	Consumo de café No	Sí vs no en la uni- versidad	No asoc. **	Sí	No	No
Jacobsen y cols., 1986, Noruega	16.555: 94	Café	^a 7 vs \leq 2 tazas/día	1,0**			
	13.644: 65 hombres	Café	^a 7 vs \leq 2 tazas/día	1,0**			
Mills y cols., 1991, California, EUA	34.198: 52 muertes	Café común	^a 2 tazas/día vs nunca	2,0 (0,9-4,3)** ^d	Sí	Sí	No
Chyou y cols., 1993, Hawai, EUA	8.006: 96	Café	Sí vs no	0,9 (0,5-1,9)**	Sí	Sí	Sí
Zheng y cols., 1996, Iowa, EUA	35.369: 148	Café cafeinado	^a 5 vs 1/sem.	2,1 (0,8-5,1)**	Sí	Sí	No
			^a 4 tazas/día vs nun- ca/mensualmente	0,8 (0,5-1,3)	Sí	Sí	Sí

* p \leq 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
 ** p > 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
^a sem. = semana
^b asoc. = asociación
^c Ajustados en función de uno o más de los siguientes aspectos: consumo de carnes, consumo de alcohol; residencia rural; consumo de jugo de frutas azucarados; verduras cocinadas, y carnes, aves o pescados; residencia, educación; actividad física; consumo de todo tipo de frutas y hortalizas; consumo total de energía; relación cintura-cadera; historia familiar de cáncer; historia previa de transfusiones de sangre
^d Se observó una asociación positiva en nunca fumadores, pero no en ex fumadores o fumadores actuales
^e Cáncer del tracto urinario; puede incluir los cánceres de uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga urinaria

CUADRO 4.18.6 CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Dunham y cols., 1968, Nueva Orleáns, EUA	493 ^d	Café	Bebedores vs no be- bedores	No asoci. ^t	Sí/No	No	Sí
Cole, 1971, Massachusetts, EUA	100 mujeres	Café	Bebedores vs no bebedores	2,6 (1,3-5,1)	Sí	Sí	No
			³ 4 vs < 1 taza/día	2,2 ^s	Sí	Sí	No
	345 hombres	Café	Bebedores vs no be- bedores	1,2 (0,8-1,9)	Sí	Sí	Sí
Bross y Tidings, 1973, Nueva York, EUA	120 mujeres	Café	³ 4 vs < 1 taza/día	1,3 ^s	Sí	Sí	Sí
	360 hombres	Café	³ 4 vs < 1 taza/día	0,8	Sí	Sí	No
			³ 4 vs < 1 taza/día	1,6	Sí	Sí	No
Morgan y Jain, 1974, Toronto, Canadá	74 mujeres	Café	³ 5 vs 0 taza/día	1,1	Sí	No	No
	158 hombres	Café	³ 5 vs < 0 taza/día	1,0	Sí	No	No
Simon y cols., 1975, Massachusetts y Rhode Island, EUA	134 mujeres ^d	Café	³ 1 vs < 1 taza/día	2,1 (1,1-4,3) ^z	Sí	No	Sí
Wynder y Goldsmith, 1977, EUA	158 mujeres	Café	³ 7 tazas/día vs nin- guna /ocasional	1,3 (0,2-7,8)	Sí	Sí	Sí
	574 hombres	Café	³ 7 tazas/día vs ninguna /ocasional	2,0 (0,8-4,9)	Sí	Sí	Sí
Miller y cols., 1978, Ottawa, Canadá	72 mujeres	Café	Siempre vs nunca	1,6*	Sí	No	No
Mettlin y Graham, 1979, Nueva York, EUA	183 hombres	Café	Siempre vs nunca	1,3**	Sí	No	No
	111 mujeres	Café	> 3 vs < 1 taza/día	0,8***e	Sí	Sí	No
	353 hombres	Café	> 3 vs < 1 taza/día	1,6***f	Sí	Sí	No
Howe y cols., 1980, Canadá	152 mujeres	Todo tipo de café	³ 5 vs 0 taza/día	1,3**	Sí	Sí	Sí
		Café común	³ 5 vs < 0 taza/día	0,7**	Sí	Sí	Sí
		Café instantáneo	³ 5 vs 0 taza/día	1,2*	Sí	Sí	Sí
	480 hombres	Todo tipo de café	³ 5 vs < 0 taza/día	1,5**	Sí	Sí	Sí
		Café común	³ 5 vs 0 taza/día	1,8**	Sí	Sí	Sí
		Café instantáneo	³ 5 vs < 0 taza/día	1,5**	Sí	Sí	Sí
Cartwright y cols., 1981, West Yorkshire, Reino Unido	210 mujeres ^m	Cualquier tipo de café	Bebedor vs nunca bebedor	0,8 (0,6-1,2)**	Sí	Sí	No
		Café instantáneo	Bebedor vs nunca bebedor	0,8 (0,6-1,2)**	Sí	Sí	No
		Borra de café	Bebedor vs nunca bebedor	0,8 (0,5-1,3) **	Sí	No	No
	631 hombres ^m	Cualquier tipo de café	Bebedor vs nunca bebedor	1,1 (0,9-1,4)**	Sí	Sí	No
		Café instantáneo	Bebedor vs nunca bebedor	1,2 (0,9-1,5)**	Sí	Sí	No
		Borra de café	Bebedor vs nunca bebedor	0,7 (0,5-1,0)**	Sí	No	No
Morrison y cols., 1982, Boston, EUA; Manchester, Ingla- terra; Nagoya, Japón	1.417 ^d	Café	> 1 vs < 1 taza/día	1,0 (0,8-1,2)	Sí	Sí	Sí
Mommsen y cols., 1982, Aarhus, Dinamarca	65 hombres	Café	nd	No asoci.	Sí	No	Sí
Najem y cols., 1982, Nueva Jersey, EUA	175	Café	Sí vs no	1,8 (0,1-10,0)	Sí	No	Sí
Sullivan, 1982, Nueva Orleáns, EUA p	82	Café instantáneo común	‡	No asoci.	No	No	No
		Borra de café común	‡	No asoci.	No	No	No
		Café instantáneo descafeinado	‡	No asoci.	No	No	No
		Borra de café des- cafeinado	‡	No asoci.	No	No	No
		Café y chicoria	‡	No asoci.	No	No	No
		Expreso	‡	No asoci.	No	No	No

CUADRO 4.18.6 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Marrett y cols., 1983, Connecticut, EUA ^p	117 mujeres	Duración del consu- mo de café	††	No asoc.	No	No	No
		Café	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,0**	Sí	Sí	No
		Borra de café	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	0,8**	Sí	Sí	No
		Café instantáneo	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,1**	Sí	Sí	No
		Café común	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	0,8**	Sí	Sí	No
		Café descafeinado	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,7**	Sí	Sí	No
	295 hombres	Duración del consu- mo de café	Por año	1,0**	Sí	Sí	No
		Café	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,5* ⁱ	Sí	Sí	No
		Borra de café	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,3**	Sí	Sí	No
		Café instantáneo	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,2**	Sí	Sí	No
		Café común	>> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	1,6** ⁱ	Sí	Sí	No
		Café descafeinado	> 7 vs ≤ 7 tazas/sem.	0,8**	Sí	Sí	No
Hartge y cols., 1983, EUA	710 mujeres	Duración del consu- mo de café	Por año	1,0**	Sí	Sí	No
		Café	Bebió siempre vs nunca	1,2 (0,8-1,7) ^g	Sí	Sí	Sí
			> 63 vs ≤ 7 tazas re- cientes/ sem.	0,8 (0,4-1,4) ^h	Sí	Sí	Sí
	2.197 hombres	Duración del consumo de café	^a 40 vs < 10 años	0,8 (0,4-1,5) ^h	Sí	Sí	Sí
		Café	Bebió siempre vs nunca	1,6 (1,2-2,2) ⁱ	Sí	Sí	Sí
			> 63 vs ≤ 7 tazas re- cientes/ sem.	1,5 (1,1-1,9) ^h	Sí	Sí	Sí
Mommsey cols., 1983, Aarhus, Dinamarca	47 mujeres	Duración del consumo de café	^a 40 vs < 10 años	1,1 (0,7-1,6) ^h	Sí	Sí	Sí
		Café	Sí vs no	3,6	Sí	Sí	Sí
	66 mujeres	Café	^a 4 tazas/día vs ninguna	0,6 (0,1-2,9)	Sí	Sí	Sí
		Café	^a 4 tazas/día vs ninguna	1,8 (0,7-4,2)	Sí	Sí	Sí
	50 mujeres	Café	> 2 vs 0-1 taza/día	1,6 (0,8-3,2)	Sí	Sí	No
		Café	> 2 vs 0-1 taza/día	1,7 (1,2-2,4)	Sí	Sí	No
González y cols., 1985, Mataro, España	58	Café	Bebedores vs no be- bedores	0,6** ^u	Sí	No	Sí
Wynder y cols., 1985, EUA	194 hombres	Café descafeinado	nd	No asoc.	Sí	nd	Sí
	91 mujeres ^d	Borra de café	> 4 vs < 1 taza/día	2,2**	Sí	Sí	No
		Café descafeinado	Bebedores vs no be- bedores	1,0**	Sí	Sí	No
	340 hombres ^d	Borra de café	> 4 vs < 1 taza/día	2,3*	Sí	Sí	No
		Café descafeinado	Bebedores vs no be- bedores	1,6**	Sí	Sí	No
Jensen y cols., 1986, Copenhague, Dinamarca	91 mujeres	Café	^a 1,5 vs 1/día	2,7 (0,7-10,9)**	Sí	Sí	No
	280 hombres	Café	^a 1,5 vs 1/día	1,0 (0,5-2,1)**	Sí	Sí	No
Kabat y cols., 1986, EUA	76 mujeres ^w	Café mezclado	^a 7 tazas/día vs ninguna/ocasional	2,4 (0,4-14,3)	Sí	Sí	Sí
		Café descafeinado	^a 5 tazas/día vs ninguna/ocasional	0,6 (0,03- 11,8)	Sí	Sí	Sí
	76 hombres ^w	Café mezclado	^a 7 tazas/día vs ninguna/ocasional	0,5 (0,03-8,5)	Sí	Sí	Sí
		Café descafeinado	^a 5 tazas/día vs ninguna/ocasional	0,3 (0,02-4,1)	Sí	Sí	Sí
Piper y cols., 1986, Nueva York, EUA	173 mujeres	Café	^a 100 vs < 100 tazas siempre	0,7 (0,4-1,5)	Sí	Sí	Sí
			> 100 tazas-años vs no bebedores	2,1 (0,7-6,3)**	Sí	Sí	Sí
Bravo y cols., 1987, Madrid, España	406	Años de consumo de café	nd	Asoc. positiva	No	No	No

CUADRO 4.18.6 (Continuación)

Autor, año y lugar	No. de casos	Exposición	Comparación ^a	Riesgo relativo (95% IC) ^b	Ajustados según		
					sexo y edad	hábito de fumar	otros factores ^c
Isoovich y cols., 1987, La Plata, Argentina	117	Café	³ 3 vs 0 taza/día	12,0 (4 ³ -33,1)	Si	Si	No
Risch y cols., 1988, Canadá	826 mujeres	Café total	Siempre regular vs no consumo	1,9 (1,0-3,4)j	Si	Si	Si
		Borra de café	³ 6 vs £ 1 taza/día Siempre regular vs no consumo	1,1 (0,5-2,7) 1,2 (0,8-1,8)	Si Si	Si Si	Si Si
		Café instantáneo	Siempre regular vs no consumo	1,0 (0,7-1,5)	Si	Si	Si
		Café instantáneo descafeinado	Siempre regular vs no consumo	1,5 (0,9-2,5)	Si	Si	Si
		Expreso	Siempre regular vs no consumo	1,5 (0,6-3,8)	Si	Si	Si
	Hombres	Café total	Siempre regular vs no consumo	0,9 (0,6-1,3)k	Si	Si	Si
		Borra de café	³ 6 vs £ 1 taza/día Siempre regular vs no consumo	0,9 (0,6-1,4) 1,0 (0,8-1,3)	Si Si	Si Si	Si Si
		Café instantáneo	Siempre regular vs no consumo	1,1 (0,8-1,5)	Si	Si	Si
		Café instantáneo descafeinado	Siempre regular vs no consumo	1,1 (0,8-1,5)	Si	Si	Si
		Expreso	Siempre regular vs no consumo	1,6 (0,96-2,8)	Si	Si	Si
Ciccone y Vinels, 1988, Turín, Italia	55 mujeres	Consumo actual de café	³ 4 tazas/día vs no bebedores	0,8 (0,2-2,6)o	Si/No	No	No
	512 HOMBRES	Consumo pasado de CAFÉN	³ 4 VS £ 1 tazas/día	1,4 (0,6-3,5)p	Si/NO	NO	NO
		CONSUMO ACTUAL DE CAFÉ	³ 4 TAZAS/ DÍA VS NO BEBEDORES	0,8 (0,5-1,2)Q	Si/NO	NO	NO
		CONSUMO PASADO DE CAFÉN	³ 4 TAZAS/ DÍA VS NO BEBEDORES	1,1 (0,6-1,8)R	Si/NO	NO	NO
SLATTERY Y COLS., 1988, UTAH, EUA	332 HOMBRES	CAFÉ CAFEINADO	> 30 TAZAS/SEM. VS NO BEBEDORES	1,3 (0,8-2,2)	Si/NO	Si	NO
AKDAS Y COLS., 1990, TURQUÍA	194	CAFÉ TURCO	+++	ASOC. POSITIVA*	Si	NO	NO
NOMURA Y COLS., 1991, HAWAI, EUA	66 MUJERES	TODO TIPO DE CAFÉ	³ 110 TAZAS-AÑOS VS NO BEBEDORES	0,5 (0,1-2,1)**	Si	Si	Si
		BORRA DE CAFÉ COMÚN	³ 90 TAZAS-AÑOS VS NO BEBEDORES	0,3 (0,1-1,0)*	Si	Si	Si
		CAFÉ COMÚN INSTANTÁNEO	³ 15 TAZAS-AÑOS VS NO BEBEDORES	1,6 (0,6-4,0)**	Si	Si	Si
		CAFÉ INSTANTÁNEO DES-CAFEINADO	³ 5 TAZAS-AÑOS VS no bebedores	0,6 (0,2-1,6)**	Si	Si	Si
	195 hombres	Todo tipo de café	³ 110 tazas-años vs no bebedores	1,0 (0,4-2,7)**	Si	Si	Si
		Borra de café común	³ 90 tazas-años vs no bebedores	1,0 (0,4-2,3)**	Si	Si	Si
		Café común instantáneo	³ 15 tazas-años vs no bebedores	1,2 (0,8-1,9)**	Si	Si	Si
		Café instantáneo des-cafeinado	³ 5 tazas-años vs no bebedores	1,1 (0,6-1,9)**	Si	Si	Si
Clavel y Cordier, 1991, Francia	91 mujeres	Café	> 3 vs 0 tazas/día	2,3 (0,6-8,9)**¶	Si	Si	Si
D'Avanzo y cols., 1992, Nordeste de Italia	599 hombres	Café	> 7 vs 0 tazas/día	2,9 (1,1-8,2)	Si	Si	Si
	555	Café	Bebedores vs no bebedores	1,3 (1,0-1,8)x	Si	Si	Si
		Café descafeinado	³ 4 tazas/día vs no bebedores	1,4 (0,9-2,2)**	Si	Si	Si
		Duración del consumo de café	Bebedores vs no bebedores	1,5 (0,9-2,4)	Si	Si	Si
			³ 30 años vs no bebedores	1,4 (0,9-2,2)*y	Si	Si	Si

CUADRO 4.18.6 (Continuación)

Autor, año y lugar	No. de casos	Exposición	Comparación	Riesgo relativo (95% IC) ^b	Ajustados según		
					sexo y edad	hábito de fumar	otros factores ^c
Kunze y cols., 1992, Alemania septentrional	144 mujeres ^d 531 hombres	Café Café	³ 5 vs < 1 tazas/día ³ 5 vs < 1 tazas/día	2,7 (0,9-7,8) 2,0 (1,2-3,3)*	Si Si	Si Si	No No
Momas y cols., 1994, Francia meridional	219 hombres	Bebedores de café toda la vida	>60.000 vs < 365 tazas/to ^{da} la vida	4,1 (1,7-10,0)	Si	Si	Si

* p ≤ 0,05 para la tendencia y/o la comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
 ** p > 0,05 para la tendencia y/o la comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
 nd información no disponible o no clara en el artículo
 a sem. = semana
 basoc. = asociación
 c Ajustada, pareada o estratificada en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza; ocupación; domicilio urbano/rural; nivel del hospital; industrias de alto riesgo, a priori; industrias de alto riesgo, polvo o humos; consumo de agua de suministro no público; historia de diabetes; grados de escolaridad; uso de aspirina; edulcorantes artificiales; estado del hábito de fumar; infección renal; tipo de caso (prevalente frente a incidente); zona de estudio; zona geográfica; lugar de nacimiento; hábito de FUMAR PUROS CORTADOS por amBAS PUNTAS; CONSUMO DE SACARINA; USO DE ESTRÓGENOS; TRABAJO INDUSTRIAL; TRABAJO CON PRODUCTOS QUÍMICOS; MUNICIPIO DE RESIDENCIA; FUENTE DE SELECCIÓN; AÑO DE LA ENTREVISTA; HOSPITAL; EDUCACIÓN; USO DE FENACETINAS; HISTORIA DE INFECCIÓN VESICAL; HISTORIA DE YODO-131; CÓDIGO DE ZONA TELEFÓNICA; FECHA DE INGRESO AL HOSPITAL; ZONA DE RESIDENCIA; CLASE SOCIAL; CONSUMO DE HÍGADO, ZANAHORIAS, VERDURAS, TÉ; GRUPO ÉTNICO; CONSUMO DE ALCOHOL; CONSUMO DE ALCOHOL DURANTE TODA LA VIDA; CONSUMO DE ESPECIAS; OCUPACIÓN DE ALTO RIESGO PARA EL CÁNCER DE VEJIGA; RESIDENCIA EN ZONAS NO MEDITERRÁNEAS; CONSUMO POCO FRECUENTE DE ESPINACAS, ZANAHORIAS, CALABACINES; LUGAR DE NACIMIENTO EN ZONA MEDITERRÁNEA
 d CÁNCER DEL TRACTO URINARIO INFERIOR; PUEDE INCLUIR CÁNCERES DE URÉTER, pelvis renal y uretra, además de cáncer de la vejiga urinaria.
 e RP = 3,0 (ns) para fumadores de medio paquete por día o más
 f RP = 2,1 (0,8-5,6) para fumadores de medio paquete por día o más
 g RP = 0,9 (0,6-1,5) para no fumadoras y 1,3 (0,6-1,3) para fumadoras, entre mujeres
 h Solo entre bebedores de café
 i RP = 1,5 (0,9-2,5) para no fumadores y 2,1 (1,2-3,9) para fumadores, entre hombres
 j RP = 2,1 (0,7-6,2) para no fumadoras entre mujeres
 k RP = 1,7 (0,3-9,6) para no fumadores entre hombres
 l RP similares para fumadores y no fumadores entre hombres, pero estadísticamente significativas solo para fumadores
 m Incluye tanto casos prevalentes como incidentes
 n Diez años antes de la entrevista
 o RP = 1,4 (0,2-7,5) para fumadoras habituales y 0,5 (0,1-1,5) para no fumadoras, para consumo actual de café entre mujeres
 p RP = 0,9 (0,1-6,6) para fumadoras actuales y 1,5 (0,6-3,5) para no fumadoras, con consumo pasado de café entre mujeres
 q RP = 0,7 (0,4-1,2) para fumadores actuales, 0,6 (0,2-1,9) para ex fumadores, y 4,4 (0,8-25,1) para no fumadores, con consumo actual de café entre hombres
 r RP = 1,0 (0,5-1,9) entre fumadores actuales, 0,8 (0,3-2,3) para ex fumadores, y 4,9 (0,8-31,6) para no fumadores, para consumo pasado de café entre hombres
 s RP = 2,6 entre no fumadores que nunca habían tenido una ocupación de alto riesgo, para ambos sexos combinados
 t Asociación positiva estadísticamente significativa observada para bebedores de café entre mujeres afroamericanas, pero no se observó asociación entre los otros tres grupos de raza o sexo examinados
 u RP calculada a partir de los datos de la publicación original
 w No fumadores
 x RP = 1,9 (1,0-3,4) entre 105 casos de no fumadores
 y RP = 2,3 (1,2-4,5) (p < 0,05 para la tendencia) entre 105 casos no fumadores
 z RP = 1,7 (0,8-3,5) entre fumadores moderados y no fumadores; 3,7 (0,6-23,6) entre fumadores moderados a severos
 ‡ Diferencia estadísticamente no significativa en tazas promedio/semana en casos comparados con los controles
 ‡‡ Diferencia estadísticamente no significativa en el promedio de años de consumo en los casos comparados con los controles
 ‡‡‡ Más casos que controles bebieron café turco (p = 0,01)
 p Este estudio formó parte del estudio colectivo de Hartge y cols., 1983, que también se incluye en el cuadro
 ¶ La RP es para no fumadores; RP = 1,1 (0,6-8,9) entre fumadores

débil asociación positiva, pero que el sesgo y los factores que podían producir error no podían descartarse como explicaciones para dicha asociación. La conclusión global fue que “había pruebas limitadas en humanos de que el café como bebida era un carcinógeno en la vejiga urinaria” (IARC, 1991).

Posteriormente, Viscoli y cols. (1993) examinaron 35 estudios de casos y controles publicados hasta 1992. En un metanálisis de un subgrupo de siete estudios, que cumplieron criterios metodológicos rígidos predeterminados (casos incidentes confirmados histológicamente, medición del consumo de café antes del desarrollo de

la enfermedad y ajustes en función del hábito de fumar), no se observó que hubiese una asociación estadísticamente significativa entre los individuos que bebían al menos una taza de café por día; las razones de posibilidades fueron 1,07 (1,00-1,14) para hombres y 0,91 (0,81-1,03) para mujeres. Para el consumo elevado, definido como al menos cuatro o cinco tazas por día, se vio un aumento mínimo pero estadísticamente significativo del riesgo en hombres; las razones de posibilidades fueron 1,16 (1,05-1,28) y 0,94 (0,79-1,13) para hombres y mujeres, respectivamente. Los autores concluyeron que “las mejores pruebas disponibles no sugieren una asociación clínicamente importante entre el consumo regular de café y el desarrollo de cáncer del tracto urinario inferior en hombres o mujeres”.

En los Cuadros 4.18.5 y 4.18.6 se presentan seis estudios prospectivos y 36 de casos y controles de cáncer de vejiga que examinaron el consumo de café. Los mismos incluyen los estudios analizados por el Grupo de Trabajo del IARC (1991) y Viscoli y cols. (1993), así como unos pocos estudios posteriores.

De los seis estudios prospectivos presentados en el Cuadro 4.18.5, ninguno mostró una asociación estadísticamente significativa; cuatro de los estudios incluyeron menos de 100 casos y por ello tienen una potencia estadística limitada para detectar asociaciones. De los seis estudios de cohortes, tres no notificaron asociaciones materiales. Los otros tres encontraron aumentos del riesgo con consumos elevados que no fueron estadísticamente significativos, con razones de posibilidades que oscilaron entre 1,9 y 2,1 para dos o más tazas por día o al menos cinco tazas por semana. Los tres estudios realizaron ajustes en función del hábito de fumar; en un estudio con Adventistas del Séptimo Día la asociación se limitó a “nunca fumadores” (Mills y cols., 1991). Los dos estudios mayores, con 106 y 143 casos, respectivamente, no mostraron asociación para el consumo de café durante la etapa universitaria, ni para al menos cuatro tazas de café por día al comparar con una frecuencia de consumo mensual o menor (Whittemore y cols., 1985; Zheng y cols., 1996).

Los 36 estudios de casos y controles del Cuadro 4.18.6 muestran gran variedad en las mediciones usadas para categorizar el consumo de café. Algunos evalúan el consumo diario, mientras que otros tratan de considerar el consumo de toda la vida; algunos examinan el consumo de café como una variable dicotomizada (ejemplo, bebedores frente a no bebedores), en tanto otros comparan varios niveles de consumo. Se examinaron diversos tipos de café en estudios diferentes (es

decir, cafeinados, descafeinados, instantáneo, expreso, todos los tipos combinados), y algunos estudios presentaron las asociaciones separadas para los dos sexos o para fumadores y no fumadores.

En resumen, de los 36 estudios de casos y controles, 14 han encontrado un aumento estadísticamente significativo del riesgo con alguna medida de consumo de café (Cole, 1971; Simon y cols., 1975; Miller y cols., 1978; Howe y cols., 1980; Hartge y cols., 1983; Marrett y cols., 1983; Rebelakos y cols., 1985; Claude y cols., 1986; Iscovich y cols., 1987; Akdas y cols., 1990; Clavel y Cordier, 1991; D’Avanzo y cols., 1992; Kunze y cols., 1992; Momas y cols., 1994). Mientras que la mayoría de estos estudios realizó ajustes en función del hábito de fumar, que es el factor de riesgo conocido de mayor importancia para el cáncer de vejiga y que está fuertemente correlacionado con el consumo de café en la mayoría de las culturas, unos pocos no lo hicieron (Simon y cols., 1975; Miller y cols., 1978; Akdas y cols., 1990). En algunos estudios, el aumento del riesgo fue evidente solo entre hombres (Howe y cols., 1980; Hartge y cols., 1983; Marrett y cols., 1983) o solo entre mujeres (Miller y cols., 1978). En un estudio, se encontró asociación para el consumo de café común, pero no para el consumo de borra de café, café instantáneo o descafeinado, ni para la duración del consumo (Marrett y cols., 1983). La asociación de mayor potencia se observó en la Argentina, con un aumento en 12 veces del riesgo para consumidores de tres o más tazas de café por día, al comparar con ninguna, aunque el intervalo de confianza al 95% fue muy amplio (Iscovich y cols., 1987). Un estudio de hombres, llevado a cabo en Francia meridional, notificó un aumento mayor de cuatro veces en el riesgo con el consumo, a lo largo de toda la vida, de más de 60.000 tazas de café, al comparar con menos de 365 (Momas y cols., 1994). Solo un estudio del Cuadro 4.18.6, que se llevó a cabo en Hawái, encontró una disminución del riesgo estadísticamente significativa; esto fue para el consumo de borra de café común, pero no de café instantáneo o descafeinado, y en mujeres pero no en hombres.

Del total de 112 asociaciones que se muestran en el Cuadro 4.18.6, de importancia para diferentes aspectos del hábito de beber café, y para diferentes subgrupos en algunos estudios, 40 razones de posibilidades tuvieron valores de 1,5 o mayor (o se dijo que eran “asociaciones positivas”, sin que se mostrara el valor), 61 estaban entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que “no había asociación”), y 11 fueron de 0,75 o menores. En un recuento limitado a 75 asociaciones que se ajustaron en función del hábito de fumar, y que excluyeron las producidas

por café descafeinado, 31 razones de posibilidades fueron de al menos 1,5 (o se dijo que había una “asociación positiva”, sin mostrar el valor), 39 estuvieron entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que “no había asociación”) y cinco fueron de 0,75 o menores.

Siete de los estudios de casos y controles del Cuadro 4.18.6, que efectuaron ajustes en función del hábito de fumar, compararon extremos relativos de consumo, tales como cinco o más tazas de café por día con menos de una, o consumo “ocasional” con “nunca”. Cuatro de estos estudios mostraron aumentos estadísticamente significativos en el riesgo con consumos elevados (Howe y cols., 1980; Hartge y cols., 1983; Clavel y Cordier, 1991; Kunze y cols., 1992), aunque esto solo fue evidente para hombres en dos estudios, y solo para el café común (no descafeinado) en uno. Un estudio no mostró que hubiese relación (Risch y cols., 1988); los resultados de los otros dos variaron según los sexos y según los diferentes tipos de café, y no fueron estadísticamente significativos (Wynder y Goldsmith, 1977; Kabat y cols., 1986).

Ninguno de los siete estudios de casos y controles del Cuadro 4.18.6, que examinaron el consumo de café descafeinado, halló una asociación estadísticamente significativa (Sullivan, 1982; Marrett y cols., 1983; Claude y cols., 1986; Kabat y cols., 1986; Risch y cols., 1988; Nomura y cols., 1991; D’Avanzo y cols., 1992).

Veintinueve de los 42 estudios epidemiológicos presentados en los Cuadros 4.18.5 y 4.18.6 ajustaron las asociaciones con el consumo de café en función de algunas evaluaciones del hábito de fumar. Nueve de los estudios examinaron asociaciones entre el riesgo y consumo de café con estratificaciones para el grado de consumo de tabaco; los resultados fueron variados y no se observó ningún patrón para las diferencias en el riesgo entre fumadores y no fumadores (Cole, 1971; Simon y cols., 1975; Mettlin y Graham, 1979; Hartge y cols., 1983; Marrett y cols., 1983; Ciccone y Vineis, 1988; Risch y cols., 1988; Mills y cols., 1991; D’Avanzo y cols., 1992). Diferentes estudios han sugerido que el consumo de café aumenta el riesgo tanto para fumadores (Simon y cols., 1975; Mettlin y Graham, 1979) como para no fumadores (Risch y cols., 1988; Ciccone y Vineis, 1988; D’Avanzo y cols., 1992; Mills y cols., 1991). Siete estudios, que indicaron estimaciones de riesgo para el consumo de café entre no fumadores, observaron generalmente aumentos del riesgo estadísticamente no significativos con consumos elevados, o bien no observaron ninguna relación (Cole, 1971; Hartge y cols., 1983; Kabat y cols., 1986; Risch y cols., 1988; Ciccone y Vineis, 1988; Mills y cols., 1991;

D’Avanzo y cols., 1992) (véanse las notas al pie del Cuadro 4.18.6). En su mayoría, estos análisis fueron limitados debido al relativamente pequeño número de casos de cáncer de vejiga que no eran fumadores. Un estudio realizado en Italia mostró un aumento del riesgo superior al doble (estadísticamente significativo para la tendencia) entre 105 no fumadores que habían consumido café durante 30 años o más, al comparar con no consumidores (D’Avanzo y cols., 1992).

No existen pruebas de que el café por sí mismo tenga algún efecto sobre la iniciación o la promoción de la carcinogénesis en animales (IARC, 1991). Asimismo, se ha encontrado que la cafeína tampoco tiene actividad promotora sobre la carcinogénesis de la vejiga en ratas (Nakanishi y cols., 1987). Es posible que el consumo elevado de café pueda simplemente estar relacionado con los niveles hepáticos del citocromo CYP1A2. Esta enzima no solo cataliza la bioactivación de las aminas aromáticas sino también la reacción de 3-demetilación de la cafeína, que es el paso limitante de la velocidad en la biotransformación de la cafeína y, por tanto, en el aclaramiento del plasma (Butler y cols., 1989). La capacidad de metabolizar la cafeína, y de ese modo consumir cantidades más elevadas, puede ser un indicador de la capacidad de oxidar aminas aromáticas más rápidamente, y por consiguiente, una medida de la exposición a metabolitos carcinogénicos.

En resumen, las pruebas que relacionan al consumo de café y el cáncer de vejiga muestran un aumento muy discreto del riesgo con consumos elevados y variaciones en los diferentes estudios; el panel ha decidido que estos hallazgos podrían ser explicados por elementos residuales que inducen a error, con mayor probabilidad por el hábito de fumar cigarrillos, o podrían ser reflejo de diferentes proporciones de individuos susceptibles en diferentes poblaciones. El panel reconoce que la incertidumbre acerca de esta relación surge de la gran cantidad de pruebas (más que de una información insuficiente), pero que podría existir un ligero aumento del riesgo con consumos elevados (es decir, más de cinco tazas por día).

El consumo elevado de café posiblemente aumente el riesgo de cáncer de vejiga con los mayores niveles de consumo, pero es probable que no se asocie con el riesgo cuando los consumos son inferiores a 5 tazas por día.

Dos revisiones extensas de la bibliografía sobre el consumo de café y el cáncer de vejiga, realizadas recientemente (IARC, 1991; Viscoli y cols., 1993), concluyeron que había una débil asociación positiva, pero tam-

bién que la pequeña magnitud de dicha relación hace que sea de poco valor práctico.

Té

La revisión de la información proveniente de dos estudios prospectivos y de doce de casos y controles, por parte de un Grupo de Trabajo del IARC en 1991, concluyó que todas las pruebas indican que no hay ni aumento ni disminución del riesgo de cáncer de vejiga con el consumo de té; estas pruebas se relacionaron exclusivamente con el té negro, con excepción de un estudio realizado en el Japón (IARC, 1991).

En los Cuadros 4.18.7 y 4.18.8, se presentan cinco estudios prospectivos y 18 de casos y controles de cáncer de vejiga que han examinado el consumo de té. Los mismos incluyen los estudios examinados por el Grupo de Trabajo del IARC en 1991. Con pocas excepciones, estos estudios informaron acerca del consumo de té negro, o del té en general, pero, por las zonas donde se realizaron estos estudios, puede presumirse que fueron principalmente de té negro. Estos estudios se llevaron a cabo en una variedad de zonas geográficas, entre las que se incluyen sitios donde el consumo de té es común (entre ellos, Japón y Reino Unido) y relativamente infrecuente (Iowa y Francia).

Ninguno de los cinco estudios de cohortes que aparecen en el Cuadro 4.18.7 observó una asociación estadísticamente significativa para el consumo de té; el número de casos en estos estudios fue en general pequeño, oscilando de 52 a 106 casos. El estudio mayor,

constituido por una cohorte de alumnos universitarios, no mostró asociación con el consumo de té durante la etapa universitaria (Whittemore y cols., 1985). El estudio que le sigue en tamaño, en el que participaron 96 casos que formaron parte de una cohorte de hombres descendientes de japoneses residentes en Hawai, tampoco encontró relación para el consumo de té tanto negro como verde con el riesgo de cáncer de vejiga (ajustado en función del hábito de fumar) (Chyou y cols., 1993). Un estudio con hombres llevado a cabo en Inglaterra, donde el consumo de té es muy común, mostró un riesgo 40% mayor entre los bebedores de 10 o más tazas por día (ninguno de los otros estudios de cohortes examinó un consumo de nivel tan elevado), aunque no fue estadísticamente significativo ni se ajustó en función del hábito de fumar (Kinlen y cols., 1988). Se sugirió la existencia de una asociación protectora (ajustada en función del hábito de fumar) dentro de una cohorte de mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos, pero el intervalo de confianza al 95% fue muy amplio (Zheng y cols., 1996).

En el Cuadro 4.18.8 se presentan 18 estudios de casos y controles de cáncer de vejiga que han examinado el consumo de té. Solo uno de ellos mostró una asociación estadísticamente significativa. Un estudio realizado en Dinamarca notificó razones de posibilidades, ajustadas en función del hábito de fumar, de 1,5 ($p < 0,05$ para la tendencia) para hombres bebedores de al menos 1 litro por día, al comparar con ninguno; no se observó relación alguna entre las mujeres (Jensen y cols.,

CUADRO 4.18.7 CONSUMO DE TÉ Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Whittemore y cols., 1985, EUA	51.477:	Consumo de té	Sí vs no durante la	No asoc. **	Sí	No	No
Kinlen y cols., 1988, Londres, Inglaterra	106 casos 20.000 hombres: 71 muertes	Té	³ 10 tazas/día	1,4** ^d	Sí	No	No
Mills y cols., 1991, California EUA	34.198:	Té negro	nd	Asoc. prot. **	No	No	No
Chyou y cols., 1993, Hawai, EUA	52 muertes 8.006 = 96 ^e	Té verde Té negro	Siempre vs casi nunca Siempre vs casi nunca	1,0 (0,8-2,3) 1,3 (0,9-2,0)	Sí Sí	Sí Sí	No No
Zheng y cols., 1996, Iowa, EUA	35.369: 73	Té	³ 2 tazas/día vs nunca/ /mensualmente	0,3 (0,1-1,4)**	Sí	Sí	Sí

** $p > 0,05$ para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior

nd información no disponible o no clara en la publicación original

^b asoc. = asociación; prot. = protectora

^c Ajustados en función de uno o más de los siguientes aspectos: región; lugar de residencia; origen étnico; nivel de glucosa en sangre; consumo de café; diabetes bajo tratamiento; raza; sitio del examen; fecha del primer chequeo

^d Notificación de la tasa de mortalidad normalizada con ajustes en función de la edad más que del riesgo relativo

^e Cáncer del tracto urinario; puede incluir cánceres de uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga

CUADRO 4.18.8 CONSUMO DE TÉ Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Morgan y Jain, 1974, Toronto, Canadá	74 mujeres	Té	³ 5 vs 0 tazas/día	0,5 ^e	Si	No	No
Simon y cols., 1975, Massachusetts y Rhode Island, EUA	158 hombres	Té	³ 5 vs 0 tazas/día	0,5 ^e	Si	No	No
Miller y cols., 1978, Ottawa, Canadá	134 mujeres ^d	Té	³ 3 vs 0 tazas/día	0,8	Si	No	Si
Howe y cols., 1980, Canadá	72 mujeres	Té	Siempre vs nunca	0,9**	Si	No	No
Sullivan, 1982, Nueva Orleans, EUA ^f	183 hombres	Té	Siempre vs nunca	1,1**	Si	No	No
Hartge y cols., 1983, EUA	152 mujeres	Té	Siempre vs nunca	0,5 (0,2-1,0)	Si	No	No
Ohno y cols., 1985, Nagoya, Japón	480 hombres	Té	Siempre vs nunca	1,0 (0,7-1,4)	Si	No	No
	82	Té caliente	^g	No asoc.	No	No	No
		Té helado	^h	No asoc.	No	No	No
	710 mujeres	Té	³ 14 vs 0 tazas/sem.	1,2 (0,7-2,0) ⁱ	Si	Si	Si
	2.197 hombres	Té	³ 14 vs 0 tazas/sem.	1,0 (0,7-1,4) ⁱ	Si	Si	Si
	66 mujeres	Té negro	Siempre vs no consumo	0,6 (0,3-1,0)	Si	Si	Si
	227 hombres	Té negro	Siempre vs no consumo	0,95 (0,7-1,3)	Si	Si	Si
		Matcha (té verde en polvo)	Siempre vs no consumo	1,1 (0,7-1,5)	Si	Si	Si
Claudey cols., 1986 Baja Sajonia, Alemania	91 mujeres ^d	Té negro	³ 4 vs 0 tazas/día	1,9**	Si	Si	No
	340 hombres ^d	Té negro	³ 4 vs 0 tazas/día	1,9**	Si	Si	No
Jensen y cols., 1986, Copenhague, Dinamarca	91 mujeres	Té	1-1,5 vs 0 litros/día	1,0 (0,4-2,5)**	Si	Si	No
	280 hombres	Té	1-1,5 vs 0 litros/día	1,5 (0,7-3,2)*	Si	Si	No
Kabat y cols., 1986, EUA	152 ^j	Té	^k	No asoc.	Si	Si	Si
Iscovich y cols., 1987, La Plata, Argentina	117	Té	³ 3 vs 0 taza/día	1,4	Si	Si	No
Risch y cols., 1988, Canadá	826						
	mujeres	Té	3/día ^l	0,98 (0,8-1,2)	Si	Si	Si
		Té	100 raciones-años ^l	0,97 (0,8-1,2)	Si	Si	Si
	hombres	Té	3/día ^l	1,04 (0,9-1,2)	Si	Si	Si
		Té	100 raciones-años ^l	1,03 (0,9-1,1)	Si	Si	Si
Slattery y cols., 1988, Utah, EUA	332 hombres	Té	> 3 tazas/sem. vs no consumidores	1,5 (0,98-2,4)	Si/No	Si	No
Akdas y cols., 1990, Turquía	194	Té	nd	No asoc.	Si	No	No
Nomura y cols., 1991, Hawai, EUA	66 mujeres ^d	Todo tipo de té	³ 31 tazas-años vs no bebedores	0,5 (0,2-1,8)**	Si	Si	Si
		Té negro	³ 11 tazas-años vs no bebedores	0,7 (0,3-1,7)**	Si	Si	Si
	195 hombres ^d	Todos los tipos de té	³ 31 tazas-años vs no bebedores	0,7 (0,4-1,3)**	Si	Si	Si
		Té negro	³ 11 tazas-años vs no bebedores	0,7 (0,4-1,2)**	Si	Si	Si
Clavel y Cordier, 1991, Francia	91 mujeres	Té	> 1 vs 0 taza/día	1,0 (0,3-3,6) ^m	Si	Si	Si
D'Avanzo y cols., 1992, Nordeste de Italia	599 hombres	Té	> 1 vs 0 taza/día	0,5 (0,1-4,6) ⁿ	Si	Si	Si
	555	Té	Bebedores vs no bebe- dores	0,9 (0,6-1,2)	Si	Si	Si
Kunze y cols., 1992, Alemania septentrional	144 mujeres ^d	Té negro	³ 5 vs < 1 tazas/día	0,7 (0,2-2,3)**	Si	Si	No
	531 hombres ^d	Té negro	³ 5 vs < 1 tazas/día	1,4 (0,7-3,1)**	Si	Si	No

* p ³ 0,05 para la tendencia y /o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior

** p > 0,05 para la tendencia y /o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior
nd información no disponible o no clara en el artículo

^a sem. = semana

^b asoc. = asociación

^c Ajustada o pareada en función de uno o más de los siguientes aspectos: domicilio urbano/rural; raza; zona geográfica; historia de hábito de beber café; residencia; hospital; año de la entrevista; historia de diabetes; zona de residencia; grupo étnico; consumo de alcohol; ocupación de riesgo

^d Cáncer del tracto urinario inferior; puede incluir cánceres de uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga urinaria

^e Razones de posibilidades calculadas a partir de los datos de la publicación original

^f Este estudio fue parte del estudio colectivo de Hartge y cols., 1983, que también se incluye en el cuadro

^g Diferencia estadísticamente no significativa en el promedio de tazas/semana para los casos comparados con los controles (2,1 vs 2,5)

^h Diferencia estadísticamente no significativa en el promedio de vasos/semana para los casos comparados con los controles (4,3 vs 2,7)

ⁱ Entre los individuos que bebieron no más de 7 tazas por semana

^j No fumadores

^k Sin diferencia en el promedio de consumo para casos comparados con los controles

^l Variable continua

^m La RP es para no fumadores; RP = 0,2 (0,04-0,8) entre fumadores de cigarrillos

ⁿ La RP es para no fumadores; RP = 1,5 (0,3-7,6) entre fumadores actuales e inhaladores de humo de cigarrillos de tabaco negro

1986). Ninguno de los estudios restantes encontró ninguna asociación estadísticamente significativa, ni notificaron estimaciones de riesgo que sugirieran un aumento mayor del doble o una disminución a la mitad del riesgo con el consumo elevado de té. Doce de estos estudios se ajustaron en función de alguna medida del hábito de fumar, el cual puede estar directa o indirectamente relacionado con el consumo de té en varias poblaciones. Tres de los que realizaron ajustes en función del hábito de fumar examinaron el consumo de al menos cuatro tazas de té por día comparado con ninguna; todos estos estudios sugirieron aumentos del riesgo en hombres, con razones de posibilidades que oscilaron entre 1,4 y 1,9 (estadísticamente significativa para la tendencia en un estudio) (Claude y cols., 1986; Jensen y cols., 1986; Kunze y cols., 1992), en tanto solo uno sugirió mayor riesgo en mujeres (Claude y cols., 1986). Dos estudios calcularon el consumo de té a lo largo de toda la vida. Uno, realizado en el Canadá, no encontró asociación con cada aumento de 100 raciones al año; el otro, conducido en Hawai, mostró razones de posibilidades de 0,5 y 0,7 (estadísticamente no significativas) para mujeres y hombres, respectivamente, para todos los tipos de té con un nivel de consumo de 31 o más tazas por año (Nomura y cols., 1991).

En el conjunto de las 41 asociaciones presentadas en los Cuadros 4.18.7 y 4.18.8 (sin considerar la significación estadística y excluyendo las notas al pie), donde los diferentes estudios aportaron números disímiles de asociaciones (debido a análisis específicos por sexo y al examen de diferentes tipos de té y niveles de consumo), cinco de las estimaciones de riesgo fueron de 1,5 o mayor, 26 estaban entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que no había asociación), y 10 fueron de 0,75 o inferior.

Dos estudios han examinado específicamente el consumo de té verde. El estudio de una cohorte de hombres japoneses residentes en Hawai no mostró asociación (Chyou y cols., 1993), mientras que en un estudio de casos y controles, llevado a cabo en el Japón, se observó una disminución del 50% del riesgo entre mujeres, pero no en hombres, que siempre habían consumido “matcha” (té verde en polvo), al comparar con los no consumidores (Ohno y cols., 1985). (La “matcha” es una forma rara de preparación del té verde del Japón.)

Un estudio ecológico internacional comparó las tasas de muerte por cáncer de vejiga entre 1964 y 1965 y el consumo anual de té en 20 países, y no encontró ninguna correlación estadísticamente significativa (Stocks, 1970).

No se ha podido demostrar que el té en solución ni su extracto sean carcinogénicos o que promuevan el cáncer de vejiga en animales (IARC, 1991).

Se ha comprobado que los polifenoles extraídos del té verde son anticarcinogénicos en animales, pero se desconocen sus efectos sobre la carcinogénesis de la vejiga (IARC, 1991; Fujiki y cols., 1992).

En resumen, existe gran cantidad de información epidemiológica sobre el consumo de té y el riesgo de cáncer de vejiga, la mayor parte referida al té negro.

El consumo elevado de té negro probablemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de vejiga.

Las pruebas que relacionan el consumo de té verde y el riesgo de cáncer de vejiga son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Mate

Un estudio de casos y controles realizado en la Argentina no mostró asociación material con el consumo de mate luego de ajustar en función del hábito de fumar, $RP = 0,8$ para 20 o más mates por día al comparar con ninguno (Iscovich y cols., 1987).

Sobre la base de un solo estudio, no es posible establecer ninguna conclusión.

Consumo total de líquido

Al menos un estudio prospectivo y seis de casos y controles de cáncer de vejiga han examinado el consumo total de líquidos. En una cohorte de Adventistas del Séptimo Día de California, en la que había 52 casos de cáncer de vejiga, no se observó ninguna asociación estadísticamente significativa para el consumo total de líquidos (Mills y cols., 1991).

En tres de seis estudios de casos y controles, se observó un aumento del riesgo con el consumo elevado de líquidos totales o bebidas para al menos un subgrupo. En un estudio realizado en Dinamarca, se encontró mayor incremento del riesgo para hombres que para mujeres, con razones de posibilidades ajustadas en función del hábito de fumar de 3,3 (1,4-7,4) ($p < 0,05$ para la tendencia) y 1,8 (0,4-7,4) (estadísticamente no significativa para la tendencia), respectivamente, para 4 litros/día o más comparados con menos de 1 litro/día (Jensen y cols., 1986). De forma similar, en Alemania, un estudio notificó que había aumento del riesgo en hombres, pero no en mujeres, con razones de posibilidades ajustadas en función del hábito de fumar de 4,9 (2,0-12,3) y 0,9 (0,3-2,5), respectivamente, para 3 litros/día o más de líquidos comparados con menos

de 2 litros/día. Sin embargo, el ajuste en función del consumo de café y cerveza, así como de otros factores, atenuó en gran medida la asociación para el consumo total de líquidos en hombres (Kunze y cols., 1992). Otro estudio muy extenso, realizado en los Estados Unidos, mostró también un incremento estadísticamente significativo en el riesgo con un consumo total de bebidas muy elevado (no se dio la estimación de riesgo); esta asociación parece atribuirse fundamentalmente al consumo de agua corriente clorada (Cantor y cols., 1987).

Otros tres estudios de casos y controles no han notificado relaciones estadísticamente significativas entre el consumo total de líquidos y el riesgo de cáncer de vejiga. Un estudio realizado en Utah (Estados Unidos) indicó una razón de posibilidades, ajustada en función del hábito de fumar, de 1,4 (0,9-2,1) para más de 18,5 kg de líquido total por día, al comparar con 8,2 kg o menos (Slattery y cols., 1988a). Otro estudio, conducido en el Canadá, mostró razones de posibilidades de 1,0 (0,9-1,1) y 1,3 (0,98-1,6) para un aumento de 1 litro/día de líquido total para hombres y mujeres, respectivamente (Risch y cols., 1988). Un estudio llevado a cabo en Nueva Orleans (Estados Unidos) no encontró grandes diferencias en la distribución de la frecuencia del consumo total de líquidos para los casos al comparar con los controles (Dunham y cols., 1968).

Se han postulado diversas hipótesis para explicar el incremento del riesgo, que se observó en algunos estudios epidemiológicos, asociado con un mayor consumo de líquido total. Una es que el mayor consumo de líquidos produce distensión vesical y, por ello, aplanan el urotelio, lo cual puede llevar a un contacto más intenso y prolongado de las células basales (que se conoce que son las células diana para la transformación neoplásica) con cualquier agente productor de cáncer que se encuentre en la orina (Claude y cols., 1986; Kunze y cols., 1992). Los estudios experimentales han mostrado un aumento en la incidencia de hiperplasia urotelial inducida químicamente y papilomas en ratas con vejigas distendidas debido al consumo elevado de líquidos (véanse Kunze y cols., 1992).

Alternativamente, las asociaciones para el consumo total de líquidos, que se observaron en estudios epidemiológicos, pueden atribuirse al consumo de bebidas específicas que contribuyen grandemente al consumo total de líquidos. Por ejemplo, dos estudios han mostrado que el consumo total de líquidos se correlacionó con el consumo de café ($r = 0,4-0,6$) y agua ($r = 0,5$) (Jensen y cols., 1986; Slattery y cols., 1988a). De hecho, en dos estudios que notificaron crecimientos definidos del riesgo con mayor consumo to-

tal de líquidos, las asociaciones se atribuyeron fundamentalmente a bebidas específicas, entre las que se incluyen el agua corriente clorada (Cantor y cols., 1987), y la cerveza y el café (Kunze y cols., 1992). Generalmente, en los estudios epidemiológicos, no es posible determinar si los constituyentes que se encuentran en bebidas específicas son responsables de las asociaciones observadas para el consumo total de líquido, o si las bebidas más comúnmente consumidas están implicadas solo debido a su impacto sobre el volumen total de líquido consumido.

En resumen, los estudios epidemiológicos del cáncer de vejiga que han examinado el consumo total de líquidos han encontrado un aumento del riesgo con un consumo elevado, o bien que no hay relación. Existe la hipótesis de al menos un mecanismo biológico para explicar cualquier incremento del riesgo. Sin embargo, permanece sin aclarar si los responsables de un aumento real del riesgo son el volumen de líquido como tal, o los factores inherentes a las bebidas específicas que se consumen comúnmente.

Sobre la base de estas pruebas, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.3 PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

4.18.3.1 Aditivos

Colorantes

Se conoce que las aminas aromáticas, bencidina y 2-naftilamina, son carcinógenos en la vejiga humana. Esta conclusión se deriva de la información epidemiológica obtenida de trabajadores en la industria de colorantes y se sustenta por la verificación experimental en animales, sobre todo en perros (en otras especies animales los tumores aparecen en otras localizaciones) (Kadlubar y cols., 1991). En la actualidad, no se producen pigmentos a partir de estas materias primas, pero las mismas pueden surgir como productos secundarios no intencionales en algunos procesos y contaminar así el producto a bajas concentraciones. Se han detectado vestigios en algunas series de colorantes azoicos, tartrazina y amarillo atardecer FCF. De acuerdo con estos hallazgos, se han realizado las especificaciones pertinentes para los materiales que pueden estar presentes en los alimentos dirigidas a regular y limitar su presencia en los mismos. En vista de los bajos niveles de estas aminas en los pigmentos y de la escasa concentración de colorantes en los alimentos (típicamente 100-200 ppm), los niveles de contaminantes en los alimentos son muy bajos. (La fuente principal de exposición humana para estas aminas aromáticas es el humo

del cigarrillo, donde se encuentran presentes en un nivel de 1-100 ppb [US Surgeon General Report, 1987].)

Sobre la base de esta prueba limitada, no es posible establecer ninguna conclusión.

Edulcorantes artificiales

Entre los principales edulcorantes artificiales se incluyen la sacarina, los ciclamatos, el aspartame y el acesulfame K. Se ha discutido mucho acerca de si los edulcorantes artificiales juegan un papel en el cáncer de vejiga humana. Esta preocupación surgió por estudios experimentales que mostraron una elevación de la incidencia de tumores de vejiga en ratas expuestas a altas dosis de sacarina tanto en el útero como posteriormente (National Research Council, 1989).

La sacarina ha sido utilizada durante muchas décadas; los ciclamatos se introdujeron a principios del decenio de 1960 pero fueron rápidamente prohibidos en algunos países. El aspartame es un edulcorante artificial relativamente nuevo, que se introdujo a comienzos de la década de 1980 en los Estados Unidos (National Research Council, 1989). Debido al prolongado período de latencia necesario para que se desarrolle el cáncer de vejiga, los datos epidemiológicos son primariamente importantes para la sacarina o para la mezcla de sacarina y ciclamatos, ya que los ciclamatos usualmente se formulan como mezclas con la sacarina. Las principales fuentes de edulcorantes artificiales incluyen las bebidas ligeras dietéticas o con pocas calorías, los edulcorantes añadidos directamente a los alimentos y bebidas (llamados de ahora en adelante como edulcorantes de mesa) y una variedad de alimentos diseñados para diabéticos o para adelgazar, en pasta de dientes y recubrimientos de medicamentos.

La bibliografía sobre edulcorantes artificiales y el cáncer de vejiga ha sido extensamente examinada; se llegó a la conclusión de que los numerosos estudios epidemiológicos no comprobaron que hubiera un aumento del riesgo como resultado del uso de edulcorantes artificiales en humanos (Matanoski y Elliott, 1981; National Research Council, 1989; Silverman y cols., 1992). Las revisiones realizadas por el IARC, la OMS y el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios han concluido que los 25 estudios realizados en humanos no mostraron ninguna asociación global entre el uso de sacarina y el cáncer en humanos (IARC, 1980, 1987; OMS, 1993). Tampoco se ha observado ningún riesgo excesivo de cáncer de vejiga entre diabéticos que utilizan a menudo edulcorantes artificiales.

En el Cuadro 4.18.9 se presentan treinta estudios de casos y controles de cáncer de vejiga; todos examinaron algún aspecto del consumo de los edulcorantes artificiales, como el consumo de sacarina, ciclamatos o ambos combinados; el consumo de edulcorantes de mesa, bebidas dietéticas o alimentos dietéticos; el consumo diario o durante toda la vida; o la duración del consumo o el momento del primer consumo. El cuadro incluye los estudios comprendidos en las revisiones que se señalan arriba, así como estudios posteriores.

Tres de los estudios que aparecen en el Cuadro 4.18.9 han mostrado un incremento estadísticamente significativo del riesgo con el uso de al menos un tipo de edulcorante artificial en al menos un subgrupo. Un estudio realizado en el Canadá mostró un aumento del riesgo asociado con el uso de edulcorantes artificiales, pero no de bebidas dietéticas, en hombres, pero no en mujeres (Howe y cols., 1980). Un estudio muy extenso llevado a cabo en los Estados Unidos, que incluyó 3.010 casos de zonas geográficas diferentes, encontró un aumento del riesgo con el uso prolongado e intenso de edulcorantes de mesa artificiales y de bebidas dietéticas entre mujeres no fumadoras que no tenían ocupaciones de alto riesgo, y entre hombres fumadores (Hoover y Strasser, 1980). Otro estudio, realizado en el Reino Unido, mostró mayor riesgo para “consumidores” de sacarina, comparados con “no consumidores”, pero solo entre hombres no fumadores (Cartwright y cols., 1981).

Por otra parte, tres de los 30 estudios del Cuadro 4.18.9 han mostrado asociaciones protectoras estadísticamente significativas. Un estudio japonés observó que había disminución del riesgo asociada con historia de uso de sustitutos de azúcar en ambos sexos (Morrison y cols., 1982), mientras que estudios conducidos en el Canadá y Dinamarca mostraron una reducción del riesgo, en mujeres, solo con el uso prolongado de cualquier tipo de edulcorante artificial y, en hombres, solo con el consumo de bebidas dietéticas (Morgan y Jain, 1974; Moller-Jensen y cols., 1983).

Entre los muchos datos que aparecen en el Cuadro 4.18.9, 72 de las estimaciones de riesgo evalúan el consumo de edulcorantes artificiales como tales (por ejemplo, “edulcorantes artificiales”, “sustitutos del azúcar”, “edulcorantes de mesa”, “sacarina” y “ciclamatos”) y no el consumo de alimentos o bebidas que contengan edulcorantes artificiales; no puede descartarse el hecho de que otros constituyentes podrían explicar alguna asociación con el cáncer de vejiga. De estas 72 asociaciones, que pertenecen a la categoría de tipo de consumo, nivel de consumo o duración del consumo,

CUADRO 4.18.9 CONSUMO DE EDULCORANTES ARTIFICIALES Y RIESGO DE CÁNCER DE VEJIGA: ESTUDIOS CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Morgan y Jain, 1974, Toronto, Canadá	74 mujeres	Cualquier tipo de edulcorante artificial ^k	Consumo regular prolongado vs no consumo	0,4*	Si	No	No
	158 hombres	Cualquier tipo de edulcorante artificial ^k	Consumo regular prolongado vs no consumo	1,0**	Si	No	No
Simon y cols., 1975, Massachusetts y Rhode Island, EUA	134 mujeres ^d	Ciclamato	Consumidores vs no consumidores	1,2 (0,5-2,6) ^m	Si	No	Si
		Sacarina	Consumidores vs no consumidores	1,0 (0,5-1,7)	Si	No	Si
Wynder y Goldsmith, 1977, EUA	158 mujeres	Edulcorantes artificiales	³ 15 años vs no consumo	0,9 (0,1-15,4)	Si	No	Si
	574 hombres	Edulcorantes artificiales	³ 15 años vs no consumo	0,9 (0,1-14,8)	Si	No	Si
Miller y cols., 1978, Ottawa, Canadá	77 mujeres	Edulcorantes artificiales	Consumo regular vs no regular	0,9**	Si	No	No
	188 hombres	Edulcorantes artificiales	Consumo regular vs no regular	1,1**	Si	No	No
Connolly y cols., 1978, Ontario, Canadá	100 mujeres	Edulcorantes artificiales	Siempre vs nunca	0,7 ⁱ	Si	No	Si
	248 hombres	Edulcorantes artificiales	Siempre vs nunca	0,9 ⁱ	Si	No	Si
Kessler y Clark, 1978, Baltimore, EUA	154 mujeres	Sacarina	Consumo vs no consumo	0,8 (0,5-1,4)	Si	Si	Si
		Ciclamato	Consumo vs no consumo	0,6 (0,3-1,1)	Si	Si	Si
		Edulcorantes de mesa	Alto vs bajo	0,9 (0,4-1,9)	Si	Si	Si
		Sodas dietéticas carbonatadas	Alto vs bajo	0,7 (0,3-1,7)	Si	Si	Si
		Cualquier bebida dietética	Alto vs bajo	0,8 (0,3-2,0)	Si	Si	Si
		Cualquier alimento dietético	Alto vs bajo	0,9 (0,3-2,6)	Si	Si	Si
		Cualquier producto edulcorante no nutritivo	Alto vs bajo	0,7 (0,3-1,5)	Si	Si	Si
	365 hombres	Sacarina	Consumo vs no consumo	1,1 (0,8-1,6)	Si	Si	Si
		Ciclamato	Consumo vs no consumo	1,2 (0,8-1,7)	Si	Si	Si
		Edulcorantes de mesa	Alto vs bajo	1,3 (0,7-2,4)	Si	Si	Si
		Sodas dietéticas carbonatadas	Alto vs bajo	0,9 (0,5-1,5)	Si	Si	Si
		Cualquier bebida dietética	Alto vs bajo	1,0 (0,6-1,9)	Si	Si	Si
		Cualquier alimento dietético	Alto vs bajo	0,7 (0,4-1,6)	Si	Si	Si
		Cualquier producto edulcorante no nutritivo	Alto vs bajo	1,0 (0,6-1,7)	Si	Si	Si
Howe y cols., 1980, Canadá	152 mujeres	Edulcorantes artificiales	³ 7 vs 0/día	1,2**	Si	Si	Si
		Bebidas dietéticas	Siempre vs nunca	0,9 (0,2-3,0)	Si	No	No
Morrison y Buring, 1980, Boston, EUA	480 hombres	Edulcorantes artificiales	³ 9 vs 0/día	2,8**	Si	Si	Si
		Bebidas dietéticas	Siempre vs nunca	0,8 (0,2-3,3)	Si	No	No
	155 mujeres ^d	Sustitutos del azúcar	Historia de consumo vs no consumo	1,9 (1,0-3,6)	Si	Si	No
		polvo	³ 3 paq./día vs no consumo actual	1,3	Si	No	No
		tabletas	Consumo vs no consumo actual	0,8	Si	No	No
		Bebidas dietéticas	Historia de consumo vs no consumo	1,8 (1,0-3,3)	Si	Si	No
			vs no consumo actual	0,5	Si	No	No
		Alimentos dietéticos	³ 3 porciones/sem. vs no consumo actual	1,4	Si	No	No
	422 hombres	Sustitutos del azúcar	Historia de consumo vs no consumo	0,9 (0,6-1,3)	Si	Si	No
		polvo	³ 3 paq./día vs no consumo actual	1,0	Si	No	No

CUADRO 4.18.9 (CONTINUACIÓN)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Hoover y Strasser, 1980, EUA	3.010	tabletas	³ 5 tabletas/día vs no consumo actual	1,3	Si	No	No
		Bebidas dietéticas	Historia de consumo vs no consumo	0,9 (0,7-1,2)	Si	Si	No
			³ 2 bebidas/día vs no consumo actual	1,9	Si	No	No
		Alimentos dietéticos	³ 3 porciones/ sem. vs no consumo actual	0,9	Si	No	No
		Cualquier forma de edulcorante artificial	Siempre vs nunca consumo	1,0 (0,9-1,1) ^s	No	Si	Si
		Bebidas dietéticas	Siempre vs nunca consumo de algún edulcorante artificial	1,0 (0,9-1,1) ^s	No	Si	Si
		Edulcorante artificial de mesa	Siempre vs nunca consumo de algún edulcorante artificial	1,0 (0,9-1,2) ^s	No	Si	Si
		Alimentos dietéticos	Siempre vs nunca consumo de algún edulcorante artificial	1,1 (0,9-1,2) ^s	No	Si	Si
		Edulcorante artificial de mesa + bebidas dietéticas	Consumo intenso ⁱ vs no consumo	1,5 (1,0-2,1) ^s	Si	Si	Si
		563 mujeres	Edulcorante artificial de mesa	³ 6 consumos/día vs nunca de algún edulcorante artificial	Si	Si	Si
			Bebidas dietéticas	³ 3 porciones/día vs nunca de algún edulcorante artificial	Si	Si	Si
		1.828 hombres	Edulcorante artificial de mesa	³ 6 consumos/día vs nunca de algún edulcorante artificial	Si	Si	Si
Wynder y Stellman, 1980, EUA	65 mujeres	Edulcorantes artificiales	Consumo vs nunca	0,6 (0,3-1,4)	Si	No	Si
		Bebidas dietéticas	Consumo vs nunca	0,6 (0,3-1,3)	Si	No	Si
	302 hombres	Edulcorantes artificiales	Consumo vs nunca	0,9 (0,7-1,3)	Si	No	Si
		Bebidas dietéticas	Consumo vs nunca	0,9 (0,6-1,2)	Si	No	Si
Cartwright y cols., 1981, West Yorkshire, Reino Unido	210 mujeres ^f	Sacarina	Consumidores vs no consumidores	1,6 (1,3-3,2) ^{* *g}	Si	Si ^h	No
	631 hombres ^f	Sacarina	Consumidores vs no consumidores	2,2 (1,3-3,8) ^{* *h}	Si	Si ^h	No
Mommseny cols., 1982, Aarhus, Dinamarca	165 hombres	Edulcorantes artificiales	nd	No asoc.	Si	No	Si
Najem y cols., 1982, Nueva Jersey, EUA	75	Sacarina	Si vs no	1,3 (0,6-2,8)	Si	No	Si
		Bebidas dietéticas	Si vs no	1,2 (0,6-2,1)	Si	No	Si
		Duración del consumo de sacarina	ⁱ	No asoc.	Si	No	Si
Sullivan, 1982, Nueva Orleáns, EUA ^v	82	Bebidas endulzadas artificialmente	ⁿ	No asoc.	No	No	No
		Duración del consumo de bebidas endulzadas artificialmente	^o	No asoc.	No	No	No
		Edad de comienzo del consumo de bebidas endulzadas artificialmente	^p	No asoc.	No	No	No
Morrison y cols., 1982, Manchester, Reino Unido	142 mujeres ^d	Sustitutos del azúcar	Historia de consumo vs no consumo	1,1 (0,7-1,7)	Si	Si	No
			³ 10 tab./día vs no consumo	2,3	Si/No	No	No
		Momento del primer	30-39 años antes de la entrevista vs no consumo	0,8 (0,4-1,5)	Si/No	No	No

CUADRO 4.18.9 (CONTINUACIÓN)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Morrison y cols., 1982, Nagoya, Japón	382 hombres	Duración del consumo de sustitutos del azúcar	³ 15 años vs no con- sumo	0,9	Si/No	No	No
		Sustitutos del azúcar	Historia de consumo vs no consumo	0,9 (0,7-1,3)	Si	Si	No
			³ 10 tab./día vs no consumo	0,6	Si/No	No	No
		Momento del primer consumo	30-39 años antes de la entrevista vs no consumo	0,9 (0,6-1,3)	Si/No	No	No
	66 mujeres ^d	Duración del consu- mo de sustitutos del azúcar	³ 15 años vs no con- sumo	0,9	Si/No	No	No
		Sustitutos del azúcar	Historia de consumo vs no consumo	0,5 (0,2-0,9)	Si	Si	No
		Momento del primer consumo	30-39 años antes de la entrevista vs no consumo	0,4 (0,2-0,8)	Si/No	No	No
		Duración del consu- mo de sustitutos del azúcar	³ 6 años vs no con- sumo	0,6	Si/No	No	No
		Sustitutos del azúcar	Historia de consumo vs no consumo	0,7 (0,5-0,9)	Si	Si	No
		Momento del primer consumo	30-39 años antes de la entrevista vs no consumo	0,6 (0,4-0,8)	Si/No	No	No
		Duración del consu- mo de sustitutos del azúcar	³ 9 años vs no con- sumo	0,5	Si/No	No	No
Marrett y cols., 1983, Connecticut, EUA	117 mujeres	Edulcorante artificial	Alto vs bajo	1,1 (0,7-1,8)	Si/No	No	No
	295 hombres	Edulcorante artificial	Alto vs bajo	0,7 (0,5-1,0)	Si/No	No	No
Moller-Jensen y cols., 1983, Copenhague, Dinamarca	98 mujeres	Edulcorante artificial	Siempre vs nunca	1,0 (0,6-1,8)	Si/No	Si	No
			³ 15 tab./día vs no consumo	1,5 (0,3-6,8)	Si/No	No	No
	290 hombres	Sacarina	Consumidores vs no consumidores	1,0 (0,5-2,1)	Si/No	No	No
		Ciclamatos	Consumidores vs no consumidores	1,3 (0,2-8,1)	Si/No	No	No
		Duración del consu- mo de edulcorantes artificiales	³ 15 tab./día vs nunca	0,8 (0,3-2,5)	Si	No	No
		Bebidas dietéticas	Consumidores vs no consumidores	0,7 (0,2-2,4)	Si/No	No	No
		Alimentos con edul- corantes artificiales	Consumidores vs no consumidores	1,7 (0,6-5,3)	Si/No	No	No
		Edulcorante artificial	Siempre vs nunca	0,7 (0,5-1,0)	Si/No	Si	No
			³ 15 tab./día vs nunca	1,0 (0,5-2,0)	Si/No	No	No
		Sacarina	Consumidores vs no consumidores	0,7 (0,5-1,0)	Si/No	No	No
		Ciclamatos	Consumidores vs no consumidores	0,7 (0,3-2,0)	Si/No	No	No
		Duración del consu- mo de edulcorantes artificiales	³ 15 años vs nunca	0,5 (0,2-0,98)	Si	No	No
		Bebidas dietéticas	Consumidores vs no consumidores	0,3 (0,1-0,8)	Si/No	No	No
		Alimentos con edul- corantes artificiales	Consumidores vs no consumidores	1,5 (0,7-2,9)	Si/No	No	No
	47 mujeres	Sacarina	Si vs no	7,5	Si	Si	Si
Mommseny cols., 1983, Aarhus, Dinamarca							
Wynder y cols., 1985, EUA	194 hombres	Sacarina	nd	No asoc.	Si	nd	Si

CUADRO 4.18.9 (CONTINUACIÓN)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC) ^b	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^c
Kabat y cols., 1986, EUA	76 mujeres ^d	Edulcorantes arti- ficiales	j	No asoc.	Si	Si	Si
	76 hombres ^d	Bebidas dietéticas	j	No asoc.	Si	Si	Si
		Edulcorantes arti- ficiales	j	No asoc.	Si	Si	Si
Piper y cols., 1986, Nueva York, EUA	173 mujeres	Bebidas dietéticas	j	No asoc.	Si	Si	Si
		Bebidas endulzadas artificialmente y/o edulcorantes de mesa	³ 100 vs < 100 consu- mos siempre	1,1 (0,7-1,7)	Si	No	Si
Bravo y cols., 1987, Madrid, España	406	Edulcorante artificial	nd	Asoc. positiva	No	No	No
		Bebidas endulzadas artificialmente ^e	nd	Asoc. positiva	No	No	No
Iscovich y cols., 1987 La Plata, Argentina	117	Sacarina	nd	No asoc.	Si	No	No
Risch y cols., 1988, Canadá	826 mujeres	Edulcorante arti- ficial de mesa	Consumo regular vs no consumo	1,2 (0,8-1,8)	Si	Si	Si
		Sacarina	> 3 consumos/ día vs no consumo	1,3 (0,6-2,6)	Si	Si	Si
		Ciclamato	> 1 consumo/día vs no consumo	1,2 (0,3-4,5)	Si	Si	Si
		Soda dietética	> 4 consumos/ día vs no consumo	1,9 (0,7-5,4)	Si	Si	Si
	hombres	Edulcorantes arti- ficiales de mesa	Consumo regular vs no consumo	1,0 (0,7-1,,3)	Si	Si	Si
		Sacarina	> 3 consumos/ día vs no consumo	0,8 (0,5-1,3)	Si	Si	Si
		Ciclamato	> 1 consumo/día vs no consumo	1,4 (0,6-3,8)	Si	Si	Si
		Soda dietética	> 4 consumos/ día vs no consumo	0,7 (0,3-1,2)	Si	Si	Si
Slattery y cols, 1988, Utah, EUA	419 mujeres + hombres	Bebidas endulzadas artificialmente	³ 7 vs 0 raciones du- rante toda la vida/sem.	1,1 (0,7-1,6)	Si	Si	Si
Akdas y cols., 1990, Turquía	195 mujeres + hombres	Edulcorantes arti- ficiales	^q	Asoc. positiva	Si	No	No
Nomura y cols., 1991, Hawai, EUA	66 mujeres ^d	Sacarina	³ 6 raciones-años vs no consumo	0,9 (0,3-2,9)**	Si	Si	Si
		Bebidas dietéticas	> 3 latas-años vs no consumo	0,4 (0,1-1,7)**	Si	Si	Si
	195 hombres ^d	Sacarina	³ 6 raciones-años vs no consumo	1,1 (0,6-1,9**	Si	Si	Si
		Bebidas dietéticas	> 3 latas-años vs no consumo	1,3 (0,7-2,5)**	Si	Si	Si
Vena y cols., 1992, Oeste de Nueva York, EUA	351 hombres	Sacarina	nd	No asoc.	Si	nd	Si
Momas y cols., 1994 Francia meridional	219 hombres	Sacarina	Alto vs bajo	1,5 (0,8-3,0)	Si	Si	Si

* p ≤ 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior

** p > 0,05 para la tendencia y/o comparación del nivel de consumo superior frente al inferior

nd información no disponible o no clara en el artículo

^a sem. = semana^b asoc. = asociación

^c Ajustada, pareada o estratificada en función de uno o más de los siguientes aspectos; domicilio urbano/rural; nivel de hospital; raza; residencia; ocupación; diabetes mellitus; estado civil; educación; sobrepeso; dieta; memoria; industria de alto riesgo, a priori; industria de alto riesgo, polvo o humo; uso de agua de suministro no público; infección de vejiga; grados de escolaridad; uso de aspirina; consumo de café; hábito de fumar; infección renal; consumo de café instantáneo; exposición ocupacional; región; hospital; estado del cuarto hospitalario; tipo de caso (prevalente vs incidente); zona geográfica; lugar de nacimiento; hábito de fumar puros cortados en ambas puntas; uso de estrógenos; trabajo industrial; trabajo con materiales químicos; año de la entrevista; código telefónico de la zona; fecha de ingreso hospitalario; barrio de residencia; bebedores de café a lo largo de toda la vida; consumo de especias; ocupación de alto riesgo para cáncer de vejiga; residencia en zona no mediterránea; consumo no frecuente de espinacas; zanahorias, calabacines; lugar de nacimiento en zona mediterránea; bebedores de alcohol a lo largo de toda la vida

CUADRO 4.18.9 (CONTINUACIÓN)

^d Cáncer del tracto urinario inferior, puede incluir cánceres de uréter, pelvis renal y uretra, además del cáncer de vejiga urinaria

^e La bebida endulzada artificialmente más común en la zona donde se realizó el estudio es el vino mezclado con "gaseosa", compuesta por agua carbonatada mezclada con sacarina y ciclamatos

^f Incluye casos prevalentes e incidentes

^g RP solo para mujeres no fumadoras; RP = 1,2 (0,5-2,6) para mujeres fumadoras

^h RP solo para hombres no fumadores; RP = 0,9 (0,6-1,3) para hombres fumadores

ⁱ No fumadores

^j El porcentaje de "nunca consumidores" en los casos fue similar al de los controles

^k Incluye sustitutos del azúcar, postres dietéticos, bebidas ligeras sin azúcar

^l Los valores promedio de años de consumo de sacarina fueron 6,4 para los casos y 6,3 para los controles

^m RP solo para bebedores de café; RP = 1,2 (0,5-2,7) para bebedores de té

ⁿ Diferencia estadísticamente no significativa entre casos y controles para el promedio de vasos/semana

^o Diferencia estadísticamente no significativa entre casos y controles para el promedio de años de consumo

^p Diferencia estadísticamente no significativa entre casos y controles para el promedio de edad de comienzo del consumo

^q La cantidad de casos que utilizaron edulcorantes artificiales como sustituto del azúcar fue diferente entre casos (19) y controles (8) ($p < 0,05$)

^r RP calculada a partir de los datos de la publicación original

^s RP similares para mujeres y hombres en el análisis estratificado

^t ³ 3 raciones de edulcorantes de mesa y ³ 2 bebidas dietéticas por día o ³ 6 raciones de edulcorantes de mesa y al menos una bebida dietética por día

^u RP = 2,7 ($p < 0,01$) entre mujeres no fumadoras que no tienen ocupaciones de alto riesgo para ³ 2 consumos por ³ 10 años

^v RP = 3,0 ($p < 0,05$) entre mujeres no fumadoras que no tienen ocupaciones de alto riesgo para ³ 2 consumos por ³ 10 años

^w RP = 1,9 ($p < 0,01$) entre hombres que fumaban más de 40 cigarrillos por día

^x RP = 2,6 ($p < 0,01$) entre hombres que fumaban más de 40 cigarrillos por día

^y Este estudio formó parte de un estudio colectivo realizado por Hoover y cols., 1980, registrado también en este cuadro

10 razones de posibilidades fueron de 1,5 o superiores (o se dijo que eran "asociaciones positivas"); 49 estaban entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que "no había asociación"), y 13 fueron de 0,75 o inferiores.

Al menos cuatro estudios han intentado examinar las asociaciones para la sacarina y los ciclamatos por separado. Estos estudios se llevaron a cabo en los Estados Unidos poco después de la prohibición de los ciclamatos o en países donde no estaban prohibidos (Simon y cols., 1975; Kessler y Clark, 1978; Moller-Jensen y cols., 1983; Risch y cols., 1988). En ninguno de estos estudios fue evidente la relación con el cáncer de vejiga para cualquiera de estas sustancias. Tres estudios han examinado la duración del consumo de los edulcorantes artificiales; las razones de posibilidades oscilaron entre 0,5 y 0,9 (generalmente estadísticamente no significativas) por al menos quince años de uso, al comparar con no consumidores (Wynder y Goldsmith, 1977; Morrison y cols., 1982; Moller-Jensen y cols., 1983). Un estudio conjunto, realizado en el Reino Unido y el Japón, examinó el momento en que se utilizaron por primera vez los sustitutos del azúcar. En el Reino Unido, no se observó asociación con el primer consumo 30 a 39 años antes de la entrevista, al comparar con los que no consumieron; en tanto en el Japón, un primer uso temprano se asoció con una disminución del riesgo (Morrison y cols., 1982). Muchos de los estudios del Cuadro 4.18.9 presentaron resultados para

hombres y mujeres por separado, aunque no es evidente la existencia de un patrón de asociaciones fuertes (en ninguna dirección) para ningún sexo.

Un estudio ecológico efectuado en Dinamarca centró su atención en la exposición in útero a la sacarina. No se observó mayor incidencia de cáncer de vejiga entre una cohorte de personas que nacieron entre 1941 y 1945, una época de alto consumo de sacarina debido a la escasez de azúcar durante la Segunda Guerra Mundial, al comparar con personas nacidas entre 1931 y 1940, en el período de preguerra, cuando el consumo de sacarina era muy inferior (Jenssen y Kamby, 1982).

La preocupación acerca de la sacarina surgió debido a que la administración alimentaria de altas dosis (5% o 7%) a ratas durante dos generaciones produjo un aumento significativo en la frecuencia de cáncer de vejiga, particularmente en machos (IARC, 1980). La sacarina no es mutagénica en la mayoría de los ensayos a corto plazo (IARC, 1980; 1987; Cohen y Ellwein, 1994), pero en un ensayo de transformación de células in vitro se ha demostrado que es cocarcinogénica (West y cols., 1994).

La sacarina se une a las proteínas urinarias, elevando así la precipitación y la cristalización que ocurren ocasionalmente en las ratas controles macho. Se ha sugerido que los cristales de silicato tienen efectos citotóxicos sobre las células uroteliales (Cohen y Ellwein, 1994). Debido a que la orina humana tiene muy poca

cantidad de proteína y menos sodio que la orina de ratas, se considera altamente improbable que se formen cristales de silicato por la ingestión normal de sacarina sódica (Cohen y Ellwein, 1994). Así, la carcinogenicidad positiva y la promoción tumoral en ratas, pero no en ratones o hámsters, parece ser el resultado de cambios en el pH urinario y en los niveles de sodio que alteran específicamente la fisiología del tracto urinario de las ratas (Fukushima y cols., 1986; Cohen y cols., 1991). Sin embargo, la sacarina puede reemplazar a la insulina como factor de crecimiento en el cultivo de células de piel humana y, por tanto, su actividad biológica no puede ser completamente descartada (West y cols., 1994).

Sobre la base de la información examinada hasta la fecha, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios estableció que no es apropiado considerar que los tumores de vejiga inducidos en ratas machos por el consumo de sacarina sódica sean relevantes para evaluar los peligros toxicológicos en humanos (OMS, 1993).

Los ciclamatos se asociaron originalmente con el cáncer de vejiga en ratas machos luego de estudios realizados con mezclas de ciclamatos y sacarina. Posteriormente, varios estudios de carcinogenicidad efectuados en ratas no confirmaron esta asociación, y no se ha observado aumento en los tumores de vejiga en estudios de carcinogenicidad en ratones. Luego de la administración oral a dos cepas de ratones, se observó un incremento en la incidencia de linfosarcomas solo en hembras de una cepa. El IARC (1987) clasificó a los ciclamatos como miembros del Grupo 3 debido a lo inadecuado de las pruebas de carcinogenicidad en humanos y a las limitadas pruebas de los estudios experimentales.

El Comité concluyó que la información existente no indicaba que los ciclamatos produjeran un riesgo carcinogénico en humanos y los clasificaron como ADI de 0-11 mg/kg basados en un nivel de “no efecto” para un resultado no carcinogénico, la atrofia testicular. Sin embargo, bajo la Cláusula Delaney, se solicitó a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos que se prohibiera el uso de los ciclamatos en ese país. Bajo esa misma legislación, la FDA debería haber prohibido también el uso de la sacarina; sin embargo, el Congreso de los Estados Unidos aprobó una legislación que impuso una moratoria a la prohibición de la sacarina como aditivo de los alimentos.

Sobre la base de la gran cantidad de información epidemiológica, las pruebas demuestran que el consumo de sacarina, en las cantidades que se consumen en

dietas normales, probablemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de vejiga.

Las pruebas basadas en información epidemiológica, menos numerosas pero consistentes, muestran que el consumo de ciclamatos posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de vejiga.

Las pruebas que relacionan el consumo de aspartame o acesulfame K y el cáncer de vejiga son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.18.3.2 Contaminantes

Residuos en el agua

Hidrocarburos clorados

En 1991, el IARC examinó la relación entre el agua clorada y el riesgo de cáncer de vejiga. Un estudio de cohorte (Wilkins y Comstock, 1981) mostró riesgos elevados, estadísticamente no significativos, tanto en hombres (RR = 1,8; 0,8-4,8) como en mujeres (RR = 1,6; 0,5-6,3). Dos estudios de casos y controles que utilizaron la determinación de los niveles de exposición individual, notaron riesgos elevados de cáncer de vejiga en mujeres (RP = 3,2; 1,2-8,7), pero no en hombres (Cantor y cols., 1987), y en ambos sexos juntos (RP = 1,6; 1,2-2,1) (Zierler y cols., 1988). Cuatro estudios de casos y controles, que utilizaron la definición de exposición basada en la comunidad, no mostraron asociaciones entre el agua clorada y el riesgo de cáncer de vejiga, utilizando una variedad de comparaciones de exposiciones (Brenniman y cols., 1980; Gottlieb y cols., 1982; Young y Kanarek, 1983; Zierler y cols., 1986). Seis estudios de correlación no hallaron ninguna asociación (Bean y cols., 1982; Tuthill y Moore, 1980; Isaacson y cols., 1983), o bien mostraron riesgos poco elevados (DeRouen y Diem, 1977; Kuzma y cols., 1977; Cantor y cols., 1978) en varias comparaciones de agua clorada con no clorada.

Las pruebas sugieren que beber agua clorada puede aumentar el riesgo de cáncer de vejiga pero son, aún, insuficientes.

4.18.3.3 Cocción

Alimentos fritos

Un estudio prospectivo realizado en Hawai mostró un riesgo relativo de 2,6 (0,6-10,4) entre hombres que consumían hortalizas fritas cinco o más veces por semana, al comparar con una vez o menos por semana ($p = 0,06$ para la tendencia) (Chyou y cols., 1993).

Un estudio sueco de casos y controles (Steineck y cols., 1990), que midió el consumo de varios alimentos fritos, encontró riesgos elevados no solo para carnes fritas sino también para huevos fritos, patatas fritas y

en salsa; los individuos con el mayor consumo de estos alimentos, combinados, tenían una RP de 2,4 (1,4-4,2). La asociación no cambió luego de ajustar en función del consumo de grasas. Un estudio de casos y controles llevado a cabo en el estado de Washington (Estados Unidos) observó, de forma similar, un fuerte aumento en el riesgo asociado a un incremento del consumo de alimentos fritos; RP = 2,2 (1,3-4,0) ($p = 0,006$ para la tendencia) para un consumo mayor de dos veces por semana comparado con ninguno (Bruemmer y cols., 1996). Un estudio de casos y controles efectuado en Nueva York (Estados Unidos) (Vena y cols., 1992) notó también un aumento estadísticamente significativo del riesgo con el consumo de salsas, pero no mostró datos de importancia.

Si el consumo elevado de alimentos fritos aumenta el riesgo, las aminos heterocíclicas son las candidatas más probables. Las aminos heterocíclicas son carcinógenos potentes, y se encuentran en las carnes fritas o asadas (a la parrilla) (Wakabayashi y cols., 1992) (véase el capítulo 7.7 para un análisis detallado). Un reciente estudio experimental demostró la carcinogenicidad de las aminos heterocíclicas en la vejiga urinaria de ratas machos pero no en hembras (Takahashi y cols., 1995).

Las pruebas sugieren que el consumo de alimentos fritos puede aumentar el riesgo de cáncer de vejiga pero son, aún, insuficientes.