

4.9 Hígado

El cáncer primario de hígado es el sexto cáncer más común y la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Se estima que en 1996 se produjeron 540.000 casos, lo que constituye alrededor del 5,2% de todos los nuevos casos de cáncer.

En general, las tasas de este cáncer son mucho mayores en sociedades en desarrollo; China sola tiene la mitad de todos los casos. La incidencia es más elevada en los hombres. El cáncer de hígado casi siempre es mortal.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Las pruebas que establecen que el consumo regular y elevado de alcohol aumenta el riesgo de cáncer hepático, a través de la cirrosis hepática, son convincentes; y la contaminación de los alimentos con aflatoxina probablemente aumente el riesgo.

El panel señala que las dietas ricas en hortalizas posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de hígado.

Causas no alimentarias establecidas del cáncer de hígado son la infección por los virus de la hepatitis B y C.

Los medios no alimentarios más efectivos para la prevención del cáncer de hígado son evitar la exposición a los virus de la hepatitis B y C, y no usar tabaco. Los medios alimentarios más efectivos de prevenir el cáncer de hígado son, si se consume alcohol, limitar su consumo, y evitar los alimentos propensos a estar contaminados con aflatoxinas.

Alimentos, nutrición y cáncer de hígado

A juicio del panel, los constituyentes alimentarios, los factores relacionados, los alimentos y bebidas, y los métodos de procesamiento de alimentos enumerados en este cuadro modifican el riesgo de cáncer primario del hígado. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente			Alcohol ^b
Probable			Contaminación con aflatoxinas
Posible	Hortalizas ^a		
Insuficiente	Selenio		Hierro

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

^a No frutas

^b A través de la cirrosis hepática causada por el abuso de alcohol

INTRODUCCIÓN

El cáncer primario del hígado incluye al carcinoma hepatocelular (CHC) así como al angiosarcoma, colangiocarcinoma y hepatoblastoma. El CHC, que es el subtipo histológico predominante, constituye más del 90% de todos los casos, y es el que han estudiado la mayoría de las investigaciones epidemiológicas. En esta sección, el término “cáncer de hígado” se refiere por lo regular al CHC primario.

Los otros tipos menos comunes de cáncer hepático son relativamente raros en la mayor parte del mundo. El angiosarcoma ha recibido alguna atención debido a su vinculación con ciertos agentes ambientales (IARC, 1987), entre los que se incluyen el cloruro de vinilo (Makk y cols., 1976), el arsénico (Falk y cols., 1981), y el Thorotrast (medio de contraste utilizado para el diagnóstico con rayos X) (Falk y cols., 1979). La infección del hígado por parásitos puede ser un factor de riesgo importante para el desarrollo del colangiocarcinoma en el sudeste de Asia (Parkin y cols., 1991).

RECUADRO 4.9.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y CÁNCER DE HÍGADO

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

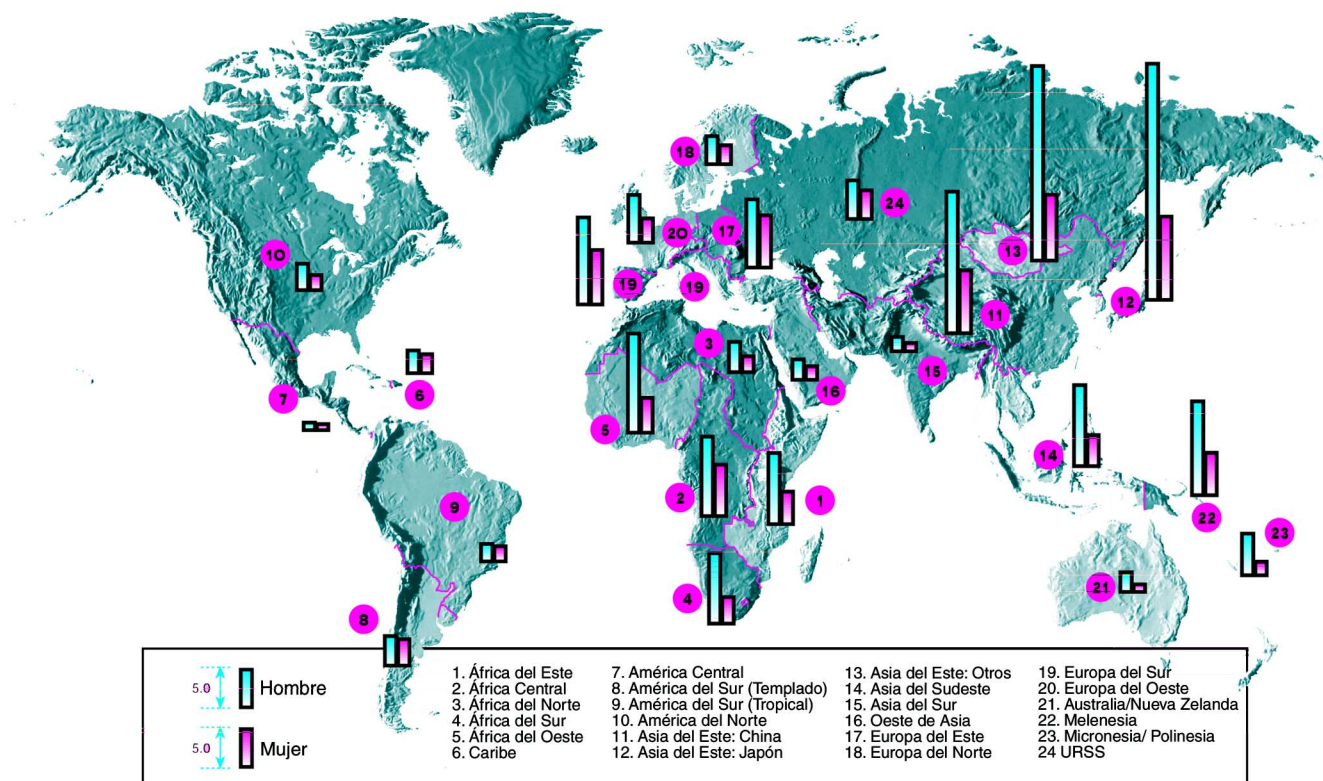
- Infecciosos: virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de hígado es el sexto cáncer más común en el mundo. En 1996, se estima que se diagnosticaron en el mundo 540.000 nuevos casos (OMS, 1997), lo que constituye el 5,2% de todos los nuevos cánceres.

La distribución geográfica del cáncer hepatocelular varía ampliamente en todo el mundo, quizá mucho más que cualquier otra localización tumoral importante. La enfermedad es relativamente rara en países desarrollados. En el mundo en desarrollo, el cáncer de hígado es muy común y constituye más del 80% de los casos globales; China sola posee el 55% de la incidencia mundial.

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



La incidencia en hombres es mayor del doble que en mujeres.

La infección por el virus de la hepatitis B es la causa predominante de cáncer de hígado; más del 80% de los casos son resultado de ella. Otros factores de riesgo son el consumo excesivo de alcohol y la exposición a aflatoxinas.

El cáncer de hígado no tiene tratamiento efectivo y las tasas de supervivencia son bajas, con valores a los 5 años de solo un 6% en los Estados Unidos; estos promedios pueden ser aún inferiores en países en desarrollo. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer de hígado se estimó en 536.000 personas, lo que representa el 7,5% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGÉNESIS

El principal factor de riesgo para el cáncer de hígado es la infección crónica por los virus de la hepatitis B o C. La hepatitis B es causa establecida de cirrosis hepática y de cáncer de hígado, con pruebas abrumadoras basadas en estudios ecológicos y analítico-epidemiológicos, así como en investigaciones de laboratorio y en animales (Szmunn, 1978; Trichopoulos y cols., 1982; Blumberg y London, 1985; Munoz y Bosch, 1987; Tabor y Kobayashi, 1992). Una gran cantidad de información proveniente de todas las partes del mundo (IARC, 1987) ha establecido el papel etiológico de la hepatitis B en el desarrollo del cáncer hepático en humanos a través de la infección crónica, como se indica por la expresión del antígeno de superficie (HBsAg) en el suero. Más recientemente, se ha demostrado de modo convincente que la hepatitis C también se asocia con el cáncer hepático. El reconocimiento de la importancia de la hepatitis C en el desarrollo del cáncer de hígado se realizó inicialmente por estudios llevados a cabo en el Japón (Grupo de Estudio del Cáncer de Hígado en Japón, 1988; Okuda, 1991). Otros estudios han demostrado también fuertes asociaciones con la infección por el virus de la hepatitis C (IARC, 1987).

Por lo general se considera que el uso del tabaco se asocia en forma “débil o modestamente positiva” con el cáncer primario de hígado, según una revisión reciente de 14 estudios de casos y controles que indican, como promedio, que los grandes fumadores tienen un riesgo relativo (RR) para cáncer hepático de alrededor de 1,5 comparado con los no fumadores (Austin, 1991). Sin embargo, existen algunas pruebas de que este aumento del riesgo es observable sobre todo entre los

cánceres de hígado negativos a HBsAg (Trichopoulos y cols., 1987) y, así, puede ser un factor contribuyente en zonas donde el cáncer hepático no es inducido por virus.

La utilización exógena de hormonas esteroideas puede ser de importancia (Thomas, 1988; IARC, 1987), al igual que los niveles endógenos de estas hormonas (Stanford y cols., 1991; Yu y Chen, 1993).

La infección crónica por el VHB puede actuar como iniciador o promotor del cáncer de hígado. El genoma del huésped se altera como resultado de la integración del ADN vírico; se producen delecciones y reordenamientos de los genes del huésped, así como la adición de los genes del VHB.

Estos eventos, potencialmente mutantes, pueden aumentarse o simularse por la exposición a otros agentes, entre los que se incluyen las aflatoxinas, la exposición específica a algunas emanaciones industriales y quizás el humo del tabaco. La infección vírica crónica produce también una extensa muerte celular y, por tanto, proliferación celular compensadora. Esto puede llevar a la cirrosis, pero puede también aportar un medio en el cual las células con daño genético somático específico -particularmente pérdida del gen *p53* y de otros genes supresores de tumores- tengan un crecimiento ventajoso, y, por tanto, se desarrollen como un clon en expansión.

El virus de la hepatitis C es un virus del ARN que no se replica a través de un ADN intermedio y, por tanto, es activo por un mecanismo diferente al de la integración con el ADN del huésped. Sin embargo, produce hepatitis crónica y cirrosis, generando mínimamente así el estímulo promocional/selectivo. Para más detalles, véase McGlynn (1996).

EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES

El informe de 1982 de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), identificó a las aflatoxinas como un factor de riesgo para el cáncer de hígado, y señaló también que las pruebas para el papel del alcohol eran extremadamente débiles. El último informe, *Diet and Health* (NAS, 1989), también identificó a las aflatoxinas como factor de riesgo, y concluyó que las pruebas epidemiológicas directas sobre el alcohol eran limitadas. El informe de 1990 de la Organización Mundial de la Salud, *Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases* (OMS, 1990), concluyó que el alcohol estaba vinculado de manera causal con el cáncer de hígado.

REVISIÓN

4.9.1 CONSTITUYENTES DE LA DIETA

4.9.1.1 Grasas y colesterol

Grasa total

Un estudio ecológico internacional informó una correlación positiva entre el consumo total de grasas y la incidencia de cáncer de hígado ($r = 0,5-0,6$) (Rose y cols., 1986).

En estudios previos realizados en animales, se comprobó que dietas ricas en grasas aumentaban la formación de tumores hepáticos inducidos experimentalmente (Tannenbaum y Silverstone, 1949; Newberne y Zieger, 1978). En un estudio más reciente, se observó un incremento cuando se elevó el contenido tanto de grasas poliinsaturadas como saturadas en dietas isocalóricas (Hietanen y cols., 1990).

El consumo de diferentes aceites o grasas no se relacionó con el riesgo de cáncer de hígado en dos estudios de casos y controles (La Vecchia y cols., 1988; Srivatanakul y cols., 1991). En un estudio de casos y controles realizado en Grecia (Hadziyannis y cols., 1995), se asoció un aumento significativo del riesgo de cáncer de hígado con el incremento del consumo mensual de aceites y grasas totales en la dieta; los patrones de asociación para los diferentes alimentos que componen este grupo (mantequilla, margarina, aceite de oliva) fueron similares.

El aumento en el consumo de grasas en la dieta de animales experimentales también parece que produce incrementos relativamente modestos en la formación de tumores hepáticos (Tannenbaum y Silverstone, 1949; Newberne y Zieger, 1978).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido de grasa total y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.1.2 Proteínas

El cáncer de hígado aparece en poblaciones cuyo consumo de proteínas es relativamente bajo. Hasta el presente, no existen datos de estudios de cohortes o de casos y controles sobre la relación entre consumo de proteínas y riesgo de cáncer hepático.

En un amplio estudio de correlación, Armstrong y Doll (1975) encontraron una disminución de la incidencia de cáncer de hígado con el aumento de la proteína animal. Por esta razón, se ha sugerido que la proteína podría tener un efecto protector contra el cáncer hepático (Crawford, 1971; Newberne y Rogers, 1971; Mandel y cols., 1992). Sin embargo, en zonas donde el consumo de proteínas es bajo, también se observa por lo co-

mún una alta prevalencia de infección crónica por hepatitis B y mayor exposición a las aflatoxinas.

En un extenso estudio ecológico de diversas regiones en China (Campbell y cols., 1990; Hsing y cols., 1991), se demostró que la concentración de colesterol plasmático se correlacionaba fuertemente con las tasas de mortalidad por cáncer de hígado. El colesterol plasmático se ha asociado positivamente con el consumo de grasa animal (*US DHHS*, 1988) y con la proteína animal caseína (Sirtori y cols., 1983; Terpstra y cols., 1983), y negativamente con el consumo de fibras y alimentos de origen vegetal (LSRO, 1985). El colesterol plasmático también se elevó durante la promoción del tumor de hígado en estudios experimentales realizados en ratas que consumían proteínas de origen animal en la dieta (Wells y cols., 1976; Youngman, 1990).

Estudios experimentales han comprobado que la disminución del consumo de proteínas en la dieta (Madhavan y Gopalan, 1968; Wells y cols., 1976; Lee y cols., 1977; Temcharoen y cols., 1978) o el reemplazo de proteína animal con niveles equivalentes de proteínas de origen vegetal (Schulsinger y cols., 1989; Youngman y Campbell, 1992) produce una disminución en la formación de tumores hepáticos. Debido a los muy diferentes promedios de crecimiento y requerimiento de proteínas, los datos obtenidos en los estudios en ratas deben tratarse cuidadosamente (véase el capítulo 5.4).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en proteínas y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas e inconsistentes, debido posiblemente a las diferencias entre proteína animal y vegetal, y sus fuentes alimentarias; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.1.3 Alcohol

Una cantidad sustancial de estudios epidemiológicos ha documentado la asociación significativa entre el consumo elevado de alcohol y el cáncer de hígado. Dos informes previos (IARC, 1988; Austin, 1991) realizaron una revisión de la literatura hasta 1990 y sugirieron una asociación moderada pero consistente entre los bebedores fuertes y el cáncer de hígado. Los cuadros 4.9.1 y 4.9.2 incluyen los resultados de los estudios de cohortes y de casos y controles, respectivamente, así como los resultados de estudios publicados más recientemente.

A pesar de la variabilidad en la cantidad de alcohol consumido en los niveles más elevados, en la clasificación utilizada y en las comparaciones realizadas (alcohólicos frente a población general; bebedores frente a no bebedores) entre los 18 estudios de cohortes, casi todos indican un aumento del riesgo ($RR = 1,0-35,1$).

CUADRO 4.9.1 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER HEPÁTICO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE	GRUPO	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN		
						SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^a
Sundby, 1967	1.722:	Alcohólicos noruegos	Todos los alcoholes	Comparados con po- blación noruega	2,0 (nr)	Si	No	No
Hakulinen y cols., 1974, Finlandia	205.000	Hombres fin- landeses que abusan del alcohol	Todos los alcoholes	No. de casos obser- vado vs No. esperado	1,5 (nr)*	Si	No	No
		Hombres fin- landeses alcohólicos	Todos los alcoholes	No. de casos obser- vado vs No. esperado	2,5 (nr) (ns)	No	No	No
Monson y Lyon, 1975, Massachu- setts, EUA	1.139 hombres 243 mujeres	Alcohólicos crónicos	Todos los alcoholes	No. de muertes obser- vado vs No. esperado	1,0 (nr) nr	No	No	No
Adelstein y White, 1976, Reino Unido					5,8 (nr)*	No	No	No
Dean y cols., 1979, Dublín, Irlanda	881 hombres	Trabajadores de cervecería	Cerveza fuer- te/cerveza	No. de muertes obser- vado vs No. esperado	1,3 (nr)	Si	No	No
Jensen, 1980	4.401	Trabajadores daneses de cervecería			1,5 (nr)*	No	No	No
Schmidt y Popham, 1981, Canadá	9.889 hombres	Alcohólicos	Todos los alcoholes	No. de muertes ob- servado vs No. es- perado	2,03 (nr) (ns)	Si	No	No
Oshima A y cols., 1984, Japón	8.646 hombres	Hombres positivos a HbsAg	Todos los alcoholes	Bebedores fuertes (^a 80 ml/d) (< 27 ml/día)	8,0 (1,3-49,5)*	Si	Si	No
Kono S y cols., 1986, Japón	5.135	Médicos japo- neses hombres	Todos los alcoholes	Bebedores diarios (^a 2 gos/día) vs no bebedores	2,7 (1,0-6,8)*	Si	Si	Si
			Todos los alcoholes	Ex bebedores vs no bebedores	1,4 (0,4-4,8)	Si	Si	No
Shibata y cols., 1986, Japón	1.316	Hombres japo- neses	Shochu (licor destilado)	^a 2 unidades/día vs no bebedores	14,3 (3,6-56,6)	Si	No	No
Hirayama, 1989, Japón	122.261 hombres 142.857 mujeres		Todos los alcoholes	Beber diario vs no diario	1,69 (1,4-2)*	Si	No	No
Ross, 1992, China	18.244 hombres		Etanol	Consumo fuerte (^a 30 g/día) vs con- sumo ligero	1,8 (0,4-7,4) (ns)	No	Si	Si
Adami, 1992, Suecia	8.517 3.589 836	Alcohólicos Cirróticos Alcohólicos con cirrosis	Todos los alcoholes	Esperados vs obser- vados no de muertes por cáncer	3,1 (1,6-5,3)* 35,1 (26,7-45,3)* 34,3 (17,1-61,3)*	No	No	No
Yu y Chen, 1993, Taiwán	9.691 hombres		Todos los alcoholes	Bebedores vs no be- bedores	4,3 (1,1-16,9)*	No	Si	Si
Tsukuma, 1993, Japón	917	Pacientes con enfermedades crónicas del hígado	Todos los alcoholes	> 80 g/día vs < 80 g/día (hábito regular)	1,15 (0,35-3,78) (ns)	Si	Si	Si
				> 80 g/día vs < 80 g/día (ex bebedores)	1,66 (0,69-3,96) (ns)	Si	Si	Si
Goodman 1995, Japón	36.133	Japoneses de Hiroshima y Nagasaki	Todos los alcoholes	^a 300 ml/semana vs < 135 ml/semana	1,12			

* p < 0,05 para la tendencia
nr: no registrado
^a Ajustado también en función de uno o más de los siguientes aspectos: HBsAg+ ve, aflatoxinas educación, infección por el VHC, historia pasada de enfermedad hepática, estado de la enfermedad

De los estudios que informaron significación estadística o aportaron límites de confianza del 95%, 11 de 16 mostraron resultados que fueron estadísticamente significativos. Las RP para los 19 estudios de casos y

controles oscilaron entre 0,6 y 12,0, solo con dos estimaciones menores de 1,0. De los 17 que calcularon estimaciones mayores de 1,0 y establecieron alguna medida de significación estadística, 14 fueron

CUADRO 4.9.2 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER HEPÁTICO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	RAZÓN DE	SEXO Y EDAD	AJUSTADOS SEGÚN	
				POSIBILIDADES (95% IC)		HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^a
Williams y Horm, 1977, EUA	Hombres	Alcohol total oz/año	Gran consumo vs moderado	2,75 (nr)	Si	Si	Si
Stemhagen y cols., 1983, EUA	Mujeres	Alcohol total oz/año	Consumo moderado	5,05 (nr)	Si	Si	Si
	265: hombres	Alcohol	Bebedores fuertes vs abstemios	1,96 (0,75-5,10)	Si	Si	No
Yu y cols., 1983, EUA	Mujeres	Alcohol	Bebedoras fuertes vs abstemios	5,57 (0,80-38,63)	Si	No	No
	78	Consumo de etanol	^a 80 g/día vs < 10 g/día	4,2 (1,3-13,8)			
Hardell y cols., 1984, Suecia	102	Todos los alcoholes	> 370 ml licor/semana vs abstemios	4,2 (1,8-10,8)			
Austin y cols., 1986, EUA	86	Todos los alcoholes	> 65 tragos/año vs nunca	3,3 (nr)	No	Si	No
Trichopoulos y cols., 1987, Grecia	194	Etanol (CHC y cirrosis)	^a 70 g/día vs < 10 g/día	1,2 (nr)	Si	Si	Si
La Vecchia y cols., 1988, Italia	151	Etanol (CHC, no cirrosis)	^a 70 g/día vs < 10 g/día	0,8 (nr)	Si	Si	Si
		Todos los alcoholes	> 6 tragos/día vs < 4 tragos/día	1,43 (0,83-2,46)	Si	Si	Si
Lu y cols., 1988, Taiwán	131	Todos los alcoholes	> 3/sem. vs ninguno	0,62 (2,0-5,1)	Si	Si	Si
Tsukuma y cols., 1990, Japón	229	Todos los alcoholes	Bebedores fuertes	3,2 (2,0-5,1)	Si	Si	Si
			> 60 g/día > 10 años				
Vall Mayans y cols., 1990, España	96	Etanol	> 80 g/día vs 0 g/día	12,0 (nr)	Si	No	No
Yu y cols., 1991, EUA	74	Etanol	^a 60 tragos año vs no bebedores y \leq 29 tragos año	2,4 (1,2-5,0)	No	Si	No
Chen y cols., 1991, Taiwán	200	Todos los alcoholes	Consumo habitual de alcohol vs no habitual	3,37 (nr)	No	Si	Si
Srivatanakul y cols., Tailandia	65	Todos los alcoholes	^a 2 vasos/ semana vs ocasional, no o ex bebedores	3,4 (0,8-14,6)	No	No	Si
Tanaka y cols., 1992, Japón	204	Todos los alcoholes	Bebedores actuales o ex bebedores vs no bebedores	1,3 (0,9-2,0)	Si	No	No
			> 76,7 tragos-año vs no bebedores	1,9 (1,1-3,1)	Si	No	No
Mohamed y cols., 1992, Sudáfrica	101	Todos los alcoholes	Grandes bebedores vs ligeros (hombres)	4,4 (1,4-14,1)	No	Si	Si
			Grandes bebedores vs ligeros (mujeres)	1,6 (0,3-9,3)	No	Si	Si
Fukuda y cols., 1993, Japón	368	Alcohol acumulado a los 40 años	60 tragos/ año vs no bebedores	3,23 (1,61-6,51)	No	No	Si
Pan y cols., 1993, Taiwán	59	Todos los alcoholes	> 39,7 g/sem vs 0 g/sem	2,5 (nr)			
Tanaka y cols., 1995, Japón	120	Todos los alcoholes	Bebedores habituales/ex bebedores vs no bebedores	2,1 (1,1-3,9)	Si	No	Si
			Historia de bebedor fuerte vs no historia	3,2 (0,8-13,6)	Si	No	Si

^a Ajustados en función de uno o mas de los siguientes aspectos: raza, sexo, estado del HBsAg, educación, zona, cirrosis, clase social, historia familiar, dieta, mascar nuez de betel, estado del VHB, transfusión de sangre, historia de enfermedad hepática
nr: no registrado

estadísticamente significativos. El consumo más moderado de alcohol, en general, no se asoció en estos estudios con un fuerte aumento del riesgo de cáncer hepático.

El estudio que indicó una disminución del riesgo con consumos elevados de alcohol (Lu y cols., 1988) utilizó como controles a pacientes que habían estado hospitalizados por accidentes de tránsito y que, posiblemente, tenían niveles más elevados de consumo de alcohol que la población de la que se tomaron los casos.

Un problema potencial en muchos de estos estudios es la falta de control en relación con factores de riesgo importantes para el cáncer de hígado. La mayoría de los estudios no controló la infección crónica por el virus de la hepatitis B (Sundby, 1967; Hakulinen y cols., 1974; Monson y Lyon, 1975; Adelstein y White, 1976; Williams y Horm, 1977; Dean y cols., 1979; Robinette y cols., 1979; Jensen, 1980; Schmidt y Popham, 1981; Stemhagen y cols., 1983; Yu y cols., 1983; Hardell y cols., 1984; Kono y cols., 1986; Shibata y cols., 1986;

La Vecchia y cols., 1988; Hirayama, 1989; Vall Mayans y cols., 1990; Adami y cols., 1992; Cordier y cols., 1993; Goodman y cols., 1995), y muchos no efectuaron controles en función de la historia del hábito de fumar (Sundby, 1967; Hakulinen y cols., 1974; Monson y Lyon, 1975; Adelstein y White, 1976; Dean y cols., 1979; Robinette y cols., 1979; Jensen, 1980; Schmidt y Popham, 1981; Vall Mayans y cols., 1990; Adami y cols., 1992; Fukuda y cols., 1993; Pan y cols., 1993). Los RR en solo dos estudios (Yu y Chen, 1993; Tsukuma y cols., 1993) se ajustaron en función de la infección por el VHC. En un subgrupo de sujetos del estudio de Tanaka y cols. (1992) el control adicional para anti-VHC produjo un RR de 2,1 (Tanaka y cols., 1991).

En el estudio de cohorte de Adami y cols. (1992), los pacientes diagnosticados como alcohólicos presentaron un riesgo mucho menor de cáncer hepático que los diagnosticados solamente con cirrosis hepática, pero los que eran alcohólicos y tenían cirrosis presentaron un riesgo similar al de los pacientes que solo tenían cirrosis. En el estudio griego de casos y controles (Trichopoulos y cols., 1987) no se observó asociación para grandes consumidores de alcohol y riesgo de cáncer de hígado en casos sin cirrosis. Además, en dos estudios realizados en el Japón (Tsukuma y cols., 1993; Goodman y cols., 1995), los RR para los que habían dejado de beber alcohol eran superiores que para los que aún lo estaban tomando; la interpretación de esta observación fue que los individuos habían dejado de beber alcohol porque habían desarrollado cirrosis (Goodman y cols., 1995). Así, parecería que la exposición importante es beber alcohol, lo que lleva a la cirrosis (Kew y Popper, 1984). El consumo ligero y moderado de alcohol no parece ejercer una influencia importante sobre el riesgo de cáncer hepático.

El consumo excesivo de alcohol, en términos generales, produce “la enfermedad del hígado alcohólico” que cursa a través de tres etapas progresivamente graves: hígado graso, hepatitis alcohólica y cirrosis (Lieber, 1993), la que en último término lleva al cáncer hepático por mecanismos que aún no se comprenden totalmente. El alcohol por sí mismo no parece ser capaz de inducir (es decir, de iniciar) cáncer hepático en animales experimentales, a pesar de repetidas investigaciones (IARC, 1988). Además, aun cuando el consumo excesivo de alcohol es causa de cirrosis y aun cuando la cirrosis es un “antecedente común” (Anthony, 1977) del cáncer de hígado, solamente alrededor del 10 al 30% de los individuos cirróticos desarrollan eventualmente cáncer primario en el hígado (Rothman, 1980).

La interacción entre el consumo de alcohol y otros factores de riesgo del cáncer de hígado ha sido exami-

nada en un limitado número de estudios. Con respecto a la infección crónica por hepatitis B, un estudio encontró interacción con los grandes bebedores de alcohol (Yu y cols., 1991), y uno no (Cordier y cols., 1993); en el primer estudio, la infección con hepatitis C también interactuaba con el consumo de alcohol en la aparición de cáncer hepático. Sin embargo, un estudio encontró que el riesgo de este cáncer aumentaba aún más si los que consumían grandes cantidades de alcohol no estaban infectados crónicamente con hepatitis B (Fukuda y cols., 1993). Se observó también una interacción con grandes fumadores de cigarrillos en tres estudios (Yu y cols., 1983, 1991; Ross y cols., 1992), pero no en otros dos (Austin y cols., 1986; Goodman y cols., 1995).

Las pruebas de que el hábito persistente de beber mucho alcohol lleva a cirrosis y a hepatitis alcohólica y aumenta el riesgo de cáncer primario del hígado son convincentes

4.9.1.4 Vitaminas

Carotenoides

Un estudio de casos y controles realizado en 59 hombres de Taiwán que eran portadores del VHB y tenían cáncer de hígado (Pan y cols., 1993), no encontró asociación entre el contenido de b-carotenos de la dieta y el riesgo de cáncer hepático, al controlarse en función de la edad, la educación, la etnia, la ocupación, el consumo de alcohol y el hábito de fumar. Sin embargo, se sugirió la existencia de una débil relación dosis-respuesta para los cuartiles decrecientes de niveles de b-carotenos en el suero y la incidencia creciente de cáncer hepático (RP = 1,9, $p = 0,038$ para los cuartiles superiores frente a los inferiores). En un estudio de casos y controles sobre factores de riesgo para el cáncer de hígado realizado en el norte de Italia (La Vecchia y cols., 1988), los autores notaron que la evaluación rigurosa de los carotenoides en la dieta reveló una RP = 0,5 para el tercil de mayor consumo frente al de menor consumo, luego de ajustarse en función de factores que pueden inducir a error, pero no del estado del HBsAg.

Las pruebas que relacionan el contenido elevado de carotenoides de la dieta y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Retinol

Dos estudios de casos y controles de hombres taiwaneses han examinado el papel del retinol sérico en el desarrollo del cáncer hepático; un estudio se realizó entre portadores de hepatitis B (Pan y cols., 1993) y el

otro se anidó dentro del estudio de una cohorte (Yu y Chen, 1993; Yu y cols., 1995). Luego de controlarse los factores potenciales de error, entre los que se incluye la infección (Yu y cols., 1995), ambos estudios encontraron razones de posibilidades estadísticamente significativas muy elevadas ($RP > 4,0$) para el nivel más bajo de concentración de retinol en el suero. Además, el estudio de Pan y cols. (1993) notificó un aumento del riesgo estadísticamente significativo para cáncer de hígado asociado con consumo menor de retinol en la dieta. Como lo señalaron estos últimos investigadores, el posible efecto de la malignidad sobre el biomarcador no puede excluirse.

En el estudio anidado de casos y controles, se evaluó la interacción (Yu y cols., 1995), y el efecto de bajos niveles de retinol en el suero sobre la aparición de cáncer hepático era mucho más fuerte entre fumadores (> 10 cigarrillos/día) ($RP = 6,7$) y entre portadores de HBsAg ($RP = 14,1$).

Estudios realizados en animales han demostrado que la vitamina A de la dieta podría reducir el riesgo de CHC. El trabajo de Maiorana y cols. (1980) demostró que el tratamiento de ratones, que se sabe que tienen una elevada incidencia de hepatomas espontáneos, con dosis crecientes de retinil acetato disminuye los promedios de hepatomas en una relación que es dependiente de la dosis. Los estudios en ratas han demostrado también que la deficiencia de vitamina A aumenta la susceptibilidad a la inducción de hepatomas (Suphakarn y cols., 1983).

No existen datos en humanos sobre el retinol en la dieta y el retinol sérico no es un marcador del consumo excepto a niveles extremadamente bajos. De acuerdo con esto, aunque los datos del retinol en el suero son sugestivos, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.1.5 Minerales

Hierro

Se ha sugerido que la sobrecarga de hierro es un factor de riesgo del cáncer hepático. Algunos datos obtenidos de estudios en animales apoyan esta hipótesis, pero no está claro si el propio hierro participa en forma directa en el proceso del cáncer o si actúa indirectamente a través de la cirrosis (Stal y cols., 1995).

Los datos epidemiológicos directamente pertinentes se limitan a dos estudios ecológicos realizados en China, en los cuales no se encontró asociación entre los marcadores bioquímicos del estado del hierro y la mortalidad por cáncer de hígado en humanos (Hsing y cols., 1991; Chen y cols., 1992).

Se han obtenido otras pruebas que relacionan al hierro con el cáncer hepático en un estudio de casos y controles. Los pacientes en los que se desarrolló el CHC sin cirrosis tenían con mayor frecuencia un exceso significativo de hierro en el parénquima al compararlos con los controles sanos, los valores de hierro total fueron significativamente mayores que en los controles, y la concentración de hierro fue significativamente mayor en el hígado. Los autores (Turlin y cols., 1995) sugirieron que estos hallazgos pueden indicar que el cáncer de hígado podría ser estimulado por la sobrecarga de hierro.

En humanos, la sobrecarga de hierro inducida por la dieta es relativamente rara. Se observa en algunas poblaciones del sur de África que toman grandes cantidades de cerveza tradicional en vasijas de hierro, pero fundamentalmente se produce por la hemocromatosis hereditaria en las que se absorbe un exceso de hierro, bien por la dieta o por suplementos. Existen algunas pruebas de la existencia de un vínculo entre la sobrecarga de hierro y el hepatoma en algunas poblaciones (Gangaidzo y Gordeuk, 1995; Gordeuk y cols., 1993).

La posibilidad de que exista algún vínculo entre la hemocromatosis hereditaria y el aumento del riesgo de cáncer hepático se sustenta, en parte, por los hallazgos de un estudio realizado en Alemania (Niederau y cols., 1996), en el que se hizo el seguimiento durante 14,1 años de una cohorte de 251 pacientes con hemocromatosis. La mortalidad observada por cáncer hepático en la cohorte fue mayor que la esperada, y los cánceres de hígado se asociaron a la cirrosis y a cantidades crecientes de hierro movilizable. Se demostró que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado reducen la incidencia del cáncer de hígado.

Estudios realizados en animales han demostrado que la deficiencia de hierro inhibe el desarrollo de tumores hepáticos en ratas (Yoshiji y cols., 1992). Un estudio de Kato y cols. (1996) comprobó que un grupo de ratas alimentadas con dietas con contenido adecuado de hierro por 65 semanas desarrollaron tumores hepáticos, mientras que ninguna de sus parejas alimentadas con una dieta deficiente en hierro desarrolló cáncer de hígado en el mismo período de tiempo. También se ha demostrado que una sobrecarga de hierro en ratones indujo la aparición de tumores hepáticos (Smith y cols., 1995), y los autores sugirieron un mecanismo de “estrés oxidativo” catalizado por el hierro. Se ha postulado también que el hierro puede actuar como promotor de los hepatocitos iniciados en ratas (Carthew y cols., 1997) y que el mismo mecanismo podría operar en humanos.

Se ha demostrado que el hierro actúa *in vitro* e *in vivo* como cocarcinógeno (Hann y cols., 1992).

Un conjunto de pruebas indica que la sobrecarga de hierro de diversas etiologías puede aumentar el riesgo de cáncer de hígado. Sin embargo, aún son insuficientes las pruebas para sugerir que el hierro elevado en la dieta, por sí mismo, podría aumentar el riesgo de cáncer primario de hígado.

Selenio

Mientras que en un estudio de correlación acerca de la incidencia del cáncer de hígado en Qidong County (Li y cols., 1986) se encontró una disminución del riesgo con niveles elevados de selenio en el suero y de selenio en los granos, un estudio más amplio realizado en 65 provincias de China no observó correlación entre las concentraciones plasmáticas de selenio y la mortalidad por cáncer de hígado (Hsing y cols., 1991).

En Qidong County se llevó a cabo un ensayo de quimioprevención entre los residentes de 20 a 64 años de edad que fueran positivos a HBsAg o que pertenecieran a familias de alto riesgo de desarrollar hepatomas (Han, 1993). El grupo con tratamiento recibió 200 g/día de selenio por medio de una preparación de levadura enriquecida. Aunque no se cuenta con todos los detalles sobre la aleatorización y el control por placebo, el promedio de hepatomas a los dos años de seguimiento fue significativamente menor entre los que recibieron la intervención que entre los controles (RR = 0,40, $p < 0,01$) (Han, 1993).

Se ha demostrado que consumos deficientes de selenio aumentan la hepatocarcinogénesis entre animales experimentales (Harr y cols., 1972; Dauod y Griffin, 1978; NAS, 1982); además, en ratas y patos expuestos a aflatoxina B, la administración de selenio redujo la incidencia de hepatoma o de nódulos hepáticos precancerosos comparado con los animales controles (Han, 1993).

Las pruebas sugieren que el selenio de la dieta puede disminuir el riesgo de cáncer hepático, pero aún son insuficientes.

Folatos y otros donantes de grupos metilo

El interés en los lipotropos (colina, metionina, B_{12} y folatos) surgió desde 1932 (Best y Huntsman, 1932), cuando se descubrió que el hígado graso de perros diabéticos pancreatectomizados podía mejorarse alimentándolos con “lecitina” (fosfatidilcolina). Poco después, se informó que el hígado graso podía prevenirse o revertirse con la alimentación con colina y, en cierto

grado, de otros factores entre los que se incluían la metionina, el ácido fólico y la vitamina B_{12} .

La colina es una importante fuente alimentaria de grupos metilo y un precursor de la fosfatidil colina, principal fosfolípido de las membranas humanas, así como fuente significativa de grupos metilo activos necesarios para el metabolismo de las grasas (Orten y Neuhaus, 1982). Originalmente se lo denominó “nutriente lipotropo”, porque era capaz de sacar las grasas del hígado (Best y cols., 1935).

La colina, la metionina, el ácido fólico y la vitamina B_{12} interactúan en la regulación del suministro intracelular y del metabolismo de los grupos metilo. Se ha demostrado que las dietas deficientes en lipotropos o en grupos metilo producen extenso daño hepático, inducen el recambio celular y promueven la carcinogénesis hepática en ratas y en ciertas líneas de ratones. Sin embargo, los mecanismos no se han esclarecido por completo.

Aunque se han realizado muchos trabajos experimentales en roedores, se conoce poco acerca de los efectos de la insuficiencia de grupos metilo en humanos. Christman y cols. (1993) han señalado que aunque es improbable que las dietas de los humanos sean tan severamente deficientes en grupos metilo como las utilizadas en los laboratorios, existen algunas pruebas que sugieren que las dietas en muchas partes del mundo pueden ser marginalmente deficientes en lipotropos. Christman y cols. han sugerido también que, tanto en naciones rurales como industrializadas, el exceso de consumo de alcohol, la administración de ciertos medicamentos, o ambas cosas, pueden inducir afecciones en las cuales se inhiba la metilación del ADN. Poirier (1994) ha señalado también que la deficiencia de folatos en humanos puede contribuir a la insuficiencia de grupos metilo. Esta sugerencia se vinculó al descubrimiento de que pacientes infectados con el VIH tenían niveles bajos de s-adenosilmetionina y N-metiltetrahidrofolato en el líquido cefalorraquídeo (Surtees y cols., 1990; Keating y cols., 1991). Es probable que exista algún vínculo entre la deficiencia de folatos y el cáncer de hígado, dado que el alcohol induce tanto hepatotoxicidad como deficiencia de folatos en humanos y animales experimentales, y también porque varios estudios clínicos han mostrado alguna asociación entre la deficiencia de folatos y la displasia del epitelio cervical, bronquial y de colon (Butterworth y cols., 1982; Heimbürger y cols., 1988; Lashner y cols., 1989; Giovannucci y cols., 1993).

Los principales trabajos realizados antes de 1980 que mostraban los vínculos entre la insuficiencia de grupos

metilo y la hepatocarcinogénesis en roedores se han resumido en una revisión realizada por Poirier (1994). Esta describe los estudios realizados por Copeland y Salmon (1946) y Salmon y Copeland (1954), en los que se demostró que las dietas deficientes en colina producían cáncer de hígado en ratas y ratones. Sin embargo, posteriormente se postuló que los efectos podían haberse producido por el contenido de aflatoxinas en el alimento de las ratas. Trabajos posteriores realizados por Farber (1956, 1963), Shinozuka y cols. (1978), y Lapeyre y Becker (1979) demostraron la importancia del metabolismo de los grupos metilo.

Aunque no se han dilucidado por completo los mecanismos que participan en el potencial carcinogénico de dietas deficientes en grupos metilo, los trabajos en roedores sugieren que la hipometilación del ADN desempeña un papel (Feo y cols., 1987; Garcea y cols., 1987; Chandar y cols., 1989; Wainfan y cols., 1989; Pascale y cols., 1992; Wainfan y Poirier, 1992; Christman y cols., 1993). Estudios realizados por Smith y cols. (1993) han comprobado la alta frecuencia de mutaciones en el gen supresor de tumor *p53* en el ADN extraído de tumores hepáticos de ratas alimentadas con dietas deficientes en colina. Otros posibles mecanismos incluyen el daño oxidativo (Rushmore y cols., 1984) y la alteración del tamaño del conjunto de desoxinucleótidos (James y cols., 1989).

A pesar de la abundante evidencia experimental obtenida por estudios en roedores, y la especulación indirecta concerniente a humanos, no existen pruebas de estudios epidemiológicos y de ensayos controlados en humanos. Las pruebas en humanos de que la deficiencia de folatos aumenta el riesgo de cáncer de hígado son mínimas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

Una cantidad limitada de estudios epidemiológicos han investigado la asociación entre el consumo de alimentos seleccionados y grupos de alimentos y la aparición de cáncer de hígado. Todos han examinado una cantidad diferente de alimentos, aunque la mayoría aportan estimaciones del riesgo relativo solo para los alimentos en los que se encontró asociación significativa con el cáncer de hígado. Unos pocos estudios no controlaron los efectos que potencialmente podían producir interferencias como el HBsAg (La Vecchia y cols., 1988; Fukuda y cols., 1993), o la infección vírica por hepatitis C (Lam y cols., 1982; La Vecchia y cols., 1988; Srivatanakul y cols., 1991; Fukuda y cols., 1993). Solo un estudio de casos y controles fue ajustado en función de la edad y el sexo (Fukuda y cols., 1993). Solamente

un estudio realizó ajustes en función del consumo total de alimentos (Hadziyannis y cols., 1995), factor que puede interferir con la asociación entre el consumo alimentario y el riesgo de cáncer de hígado. Más adelante se aportan comentarios específicos acerca de los resultados notificados para alimentos particulares.

En un estudio (La Vecchia y cols., 1988), los autores postularon que las asociaciones inversas observadas para el consumo de alimentos (ninguno de los 14 alimentos estudiados aumenta la aparición de cáncer de hígado) podrían sugerir el efecto de una dieta deficiente sobre el desarrollo del cáncer hepático. El mal estado nutricional tiene mayor prevalencia en poblaciones de bajo nivel socioeconómico, lo que podría explicar algunas de las variaciones internacionales observadas para este cáncer.

4.9.2.1 Cereales (granos)

En el estudio de casos y controles realizado en Italia por La Vecchia y cols. (1988), se observó una reducción de aproximadamente 40% en la incidencia de cáncer de hígado para los terciles intermedio y superior de consumo de pan/pasta integral; luego de incluir los otros alimentos de importancia en el modelo multivariado, la tendencia hacia la disminución del riesgo relativo no fue significativa. En contraste, un estudio reciente de casos y controles realizado en Grecia no encontró asociación entre el cáncer de hígado y el consumo de cereales (Hadziyannis y cols., 1995).

Los datos de correlación obtenidos de un amplio estudio ecológico realizado en China sugirieron una relación inversa entre el consumo diariamente creciente de trigo y las tasas de mortalidad por cáncer hepático (Hsing y cols., 1991); la asociación más fuerte y estadísticamente significativa fue entre los hombres ($r = -0,29$) y persistió aun después de ajustarse en función de la prevalencia de HBsAg y el colesterol sérico total.

Las pruebas que relacionan las dietas ricas en cereales con el riesgo de cáncer de hígado son muy limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.2.2 Hortalizas y frutas

El hallazgo más consistente para los grupos de alimentos y la incidencia de cáncer hepático es la disminución del riesgo asociado con el aumento del consumo de hortalizas. Estudios de cohortes realizados en el Japón (Hirayama, 1990) y Taiwán (Yu y Chen, 1993; Yu y cols., 1995) informaron pruebas que confirman la disminución del riesgo con mayor consumo de hortalizas. En el último estudio (Yu y Chen, 1993), hubo aumento

sustancial en el riesgo relativo de cáncer de hígado entre individuos que consumían menos de seis comidas con hortalizas frescas por semana, comparado con los que consumían más (RR = 7,2, 1,5-33,8). En contraste, sin embargo, no comer carne se asoció en forma independiente con un aumento de la incidencia de cáncer hepático (RR = 3,7, 0,9-14,6); los autores de dicho estudio dijeron que los sujetos estudiados “consumían fundamentalmente hortalizas preservadas y alimentos derivados de frijoles” (Yu y Chen, 1993). La asociación protectora encontrada en el Japón fue con hortalizas verde-amarillas (Hirayama, 1990).

Un análisis por separado de la cohorte de Taiwán (Yu y cols., 1995) encontró que el riesgo aumentado de cáncer de hígado con bajo consumo de hortalizas (menos de seis comidas de hortalizas por semana) era observable en portadores de HBsAg (RR = 4,7, 2,0-11,1) pero no en no portadores (RR = 1,2, 0,3-5,4), y en fumadores (RR = 3,8, 1,7-8,5) pero no en no fumadores (RR = 0,9, 0,1-7,0). Sin embargo, los intervalos de confianza del 95% para estas estimaciones eran amplios y se superponían.

Entre los cinco estudios de casos y controles que examinaron la asociación entre el consumo de alimentos y el cáncer de hígado, tres informaron una disminución del riesgo con niveles superiores de consumo de algún tipo de hortaliza (Lam y cols., 1982; La Vecchia y cols., 1988; Srivatanakul y cols., 1991). Las razones de posibilidades fueron 0,6 o menos. En dos de estos estudios realizados en Tailandia e Italia la asociación fue estadísticamente significativa (La Vecchia y cols., 1988; Srivatanakul y cols., 1991). El estudio de Hong Kong encontró una disminución del riesgo con consumos elevados de hortalizas amarillas, pero no con verduras (Lam y cols., 1982). No se observó asociación con la frecuencia de consumo de hortalizas en los otros dos estudios de casos y controles (Fukuda y cols., 1993; Hadziyannis y cols., 1995).

Una disminución mínima en el riesgo, no significativa estadísticamente, con el consumo elevado de frutas se notificó en el estudio de Lam y cols. (1982). El estudio de casos y controles realizado en Italia encontró también una disminución del riesgo (RP = 0,76) relacionado con el tercil más elevado de consumo de frutas frescas, pero la tendencia no fue estadísticamente significativa (La Vecchia y cols., 1988). Dos estudios adicionales que consideraron el consumo de frutas no encontraron asociación con el riesgo de cáncer hepático (Srivatanakul y cols., 1991; Hadziyannis y cols., 1995).

Las dietas con elevado contenido de hortalizas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de hígado. Las

pruebas que relacionan las dietas ricas en frutas y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.2.3 Carnes, aves, pescados y huevos

Carnes

Se observó un aumento del riesgo de cáncer de hígado con el consumo diario de carnes en el estudio de una cohorte en el Japón (Hirayama, 1990); esta asociación fue estadísticamente significativa y más evidente entre hombres.

La frecuencia del consumo de carnes no se relacionó con el cáncer de hígado en cuatro estudios de casos y controles (La Vecchia y cols., 1988; Srivatanakul y cols., 1991; Fukuda y cols., 1993; Hadziyannis y cols., 1995). Sin embargo, los resultados del estudio chino en Hong Kong (Lam y cols., 1982) sugirieron una disminución del riesgo de cáncer de hígado con mayor consumo de carne de cerdo.

No se encontró relación entre el consumo de carnes y el riesgo de cáncer de hígado en un extenso estudio ecológico realizado en China (Hsing y cols., 1991).

Las pruebas que relacionan las dietas con elevado contenido en carnes y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Pescados

El estudio de una cohorte efectuado en el Japón (Hirayama, 1990) y el de casos y controles realizado en Italia (La Vecchia y cols., 1988) indicó una disminución del riesgo con el aumento del consumo de pescado, aunque no significativos estadísticamente. No se encontró asociación en otros tres estudios de casos y controles (Srivatanakul y cols., 1991; Fukuda y cols., 1993; Hadziyannis y cols., 1995).

En el estudio de correlación llevado a cabo en China (Hsing y cols., 1991), el aumento del consumo de pescado se asoció significativamente con un aumento de las tasas de mortalidad por cáncer de hígado ($r = 0,35$, hombres; $r = 0,26$, mujeres).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en pescados y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Huevos

Los dos estudios de casos y controles que examinaron el efecto del consumo de huevos sobre la incidencia del cáncer de hígado (La Vecchia y cols., 1988; Fukuda y cols., 1993) aportaron resultados contradictorios. En el estudio de Italia (La Vecchia y cols., 1988), se infor-

mó una significativa relación dosis-respuesta moderadamente fuerte entre la frecuencia de consumo más elevada y la disminución del riesgo de cáncer de hígado. Sin embargo, en el estudio japonés se sugirió un aumento del riesgo de cáncer de hígado con mayor consumo de huevos solamente en hombre (RP = 1,9, 1,3-2,7) (Fukuda y cols., 1993), aunque solo se efectuaron ajustes en función de la edad.

Las pruebas que relacionan el consumo elevado de huevos y el riesgo de cáncer de hígado son limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.2.4 Leche y productos lácteos

Un estudio de casos y controles (La Vecchia y cols., 1988) informó una disminución del riesgo de cáncer hepático con consumos elevados de leche (RP = 0,7, para el tercil superior frente al inferior). Un estudio japonés de casos y controles (Fukuda y cols., 1993) encontró mayor riesgo de cáncer hepático con un consumo mayor que el promedio de leche (RP = 1,9, 1,3-2,7, en hombres; RP = 2,6, 1,5-4,7, en mujeres).

No se encontró asociación en relación con el consumo de leche en otros estudios de casos y controles (Hsing y cols., 1991; Srivatanakul y cols., 1991; Hadziyannis y cols., 1995).

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

4.9.2.5 Café té y otras bebidas

Té

El estudio de una cohorte ha examinado la relación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer hepático (Heilbrun y cols., 1986). Se encontró que los sujetos que consumían té al menos dos veces por semana, tenían un riesgo de cáncer hepático no significativamente disminuido (RR = 0,6) comparado con los que casi nunca bebían té. Los riesgos relativos se ajustaron en función de la edad en el momento de hacer el examen y del consumo de alcohol.

Un solo estudio no proporciona fundamentos para establecer ninguna conclusión.

4.9.3 ALIMENTOS PROCESADOS

4.9.3.1 Contaminantes

DDT

El diclorodifeniltricloroetano (DDT) es un pesticida organoclorado que se utilizó como insecticida general

entre 1940 y 1960 de manera generalizada, y para el control de enfermedades transmitidas por vectores, como la malaria. A pesar del gran logro alcanzado con el uso del DDT en la reducción masiva del número de defunciones por malaria en más de 120 países, su uso en la actualidad está prohibido o restringido debido a su toxicidad en muchas especies y a su persistencia en el medio ambiente. La exposición humana a través de la dieta ha sido cuantificable en el pasado y sus residuos persisten en el tejido adiposo por décadas.

No existen estudios epidemiológicos que relacionen la ingestión de DDT en la dieta con el cáncer de hígado.

Trabajos experimentales realizados en roedores han comprobado que el DDT es un agente promotor de tumores hepáticos. Varios estudios han demostrado que la administración de DDT se asocia con una inhibición de la comunicación intercelular hepática del tipo unión de brecha (gap-junctional) mecanismo de importancia para la promoción tumoral. Se ha demostrado la inhibición de la comunicación entre células en células embrionarias de hámsters (Rivedal y cols., 1994; Roseng y cols., 1994), en ratas (Tateno y cols., 1994; Krutovskikh y cols., 1995) y en células epiteliales de hígado de ratas en cultivo (Sigler y Ruth, 1993; Ruth y cols., 1994). Un estudio realizado por Kostka y cols. (1996), que suministró dosis diferentes de DDT a ratas macho Wistar notó efectos dañinos como hepatomegalia, proliferación de hepatocitos y necrosis focal.

Sin embargo, en un estudio de observación efectuado en primates no humanos se ha sugerido que el DDT podría tener un efecto despreciable sobre la tumorigénesis (Thorgeirsson y cols., 1994). El informe recoge un período de 32 años de un estudio sobre carcinogénesis química iniciado por el Instituto Nacional del Cáncer (Estados Unidos) en 1961, y sugiere que el potencial tumorigénico del DDT fue despreciable luego de 15 a 22 años de exposición.

A pesar de que los estudios realizados en animales y en células demuestran la naturaleza tumorigénica del DDT; no existen pruebas de estudios de observación en humanos; no es posible establecer ninguna conclusión.

Cloruro de vinilo

Existen pruebas que demuestran que la exposición ocupacional a monómeros del cloruro de vinilo produce angiosarcoma hepático en humanos (Simonata y cols., 1991; Ho y cols., 1991; Wong y cols., 1991; Lee y cols., 1996). Este tumor, relativamente raro, constituye solo el 2% de todos los tumores primarios del hígado y se sabe que tiene un prolongado período de latencia, que puede ser hasta de 9 a 35 años después de la exposición

(Lee y cols., 1996). Es posible que exista exposición humana a través de la dieta por alimentos envasados, pero no se conocen estos datos aún.

Los efectos de la ingestión de cloruro de vinilo han sido estudiados en ratas. Un estudio demostró que la incorporación de polvo de cloruro de polivinilo en la dieta de ratas Wistar en niveles diarios de 1,3 mg/kg de peso corporal fue suficiente para inducir cambios cancerosos en los hígados de ratas, tanto machos como hembras. Ningún otro órgano se vio afectado (Til y cols., 1991). Ahora se conoce que el cloruro de vinilo se transforma en ADN-óxido de cloroetileno reactivo que produce aductos etenocíclicos que son mutagénicos (Whysner y cols., 1996).

Las cantidades de cloruro de vinilo presentes ahora en los plásticos utilizados para envasar alimentos se mantienen a niveles bajos para prevenir la migración significativa de estos hacia los alimentos.

La alta exposición ocupacional de monómeros de cloruro de vinilo produce angiosarcoma del hígado. No hay datos sobre la exposición a bajos niveles asociados con el envase de alimentos ni tampoco sobre el riesgo; no es posible establecer ninguna conclusión.

Bifenilos policlorados (BPC)

Se ha obtenido información sobre los efectos de los BPC en seres humanos luego de la exposición a altas dosis de aceites comestibles contaminados con BPC y DFPC, y a través de la vía transplacentaria/translactacional (Williams y Horm, 1977; IARC, 1987), principalmente, por dos incidentes de gran escala ocurridos en el Japón en 1968 (el episodio “Yusho”) y en Taiwán (el episodio “Yu-Cheng”) en 1979. Los estudios epidemiológicos en aquellos expuestos demostraron un grupo de efectos no carcinogénicos, pero no han aportado pruebas de la carcinogenicidad de estos compuestos en humanos. Sin embargo, estudios de mortalidad a gran escala sobre la exposición laboral indican un aumento en la mortalidad por cánceres de hígado y vesícula biliar y linfoma en mujeres (Bertazzi y cols., 1987).

Otros tres estudios ocupacionales de grandes cohortes han demostrado un exceso de cánceres hepático y del tracto biliar (Dalzell y Monson, 1982; Bernardinelli y cols., 1987; Brown y cols., 1987).

Se han realizado varios estudios en animales para evaluar el potencial tumorogénico de los BPC. En un estudio realizado en ratones, se iniciaron tumores hepáticos por la administración de nitrosamina N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la promoción posterior de los hepatocarcinomas se estimuló con la exposición

a BPC (Anderson y cols., 1994). Otros investigadores (Rumsby y cols., 1992; Beebe y cols., 1993) han documentado resultados similares en ratones.

Un metanálisis de siete estudios donde las ratas se alimentaron con mezclas de PCB que contenían 42, 54 o 60% de cloruro indicó claramente que el potencial carcinogénico de estos compuestos depende sobre todo del grado de cloración (Moore y cols., 1994). Otro estudio realizado en animales ha indicado que la administración de BPC a ratas Sprague-Dawley macho disminuía los niveles hepáticos de vitamina A y E, y también la actividad de las enzimas catalasa y superóxido dismutasa, lo que llevó a que los autores sugirieran que los BPC podían producir un aumento prolongado del estrés oxidativo en ratas con la disminución concomitante de la capacidad de defensa antioxidante. Además, esto se une a la capacidad de los BPC de actuar como agentes promotores de tumores (Mantyla y Ahotupa, 1993).

Se ha comprobado la expresión alterada de 10 protooncogenes en el hígado de ratas en diferentes momentos después de la exposición a BPC (Jenke y cols., 1991), y otros estudios realizados con células hepáticas Chang demostraron que al suplementar el medio de crecimiento con BPC también se produjeron interferencias en la expresión de los protooncogenes (Hornhardt y cols., 1994).

Los BPC son contaminantes ambientales bien demostrados y promotores tumorales en animales. No hay pruebas sobre la baja exposición en la dieta en humanos, ni datos sobre algún vínculo con el riesgo de cáncer hepático; no es posible establecer ninguna conclusión.

Bifenilos polibromados (BPB)

Los bifenilos polibromados están química y toxicológicamente relacionados con los BPC.

Estudios prolongados sobre preparados comerciales de BPB mostraron que este material induce al CHC en ratas y ratones (Busby y Wogan, 1984). La dosis más baja que produjo aumento de tumores (principalmente adenomas) fue 0,5 mg/kg de peso corporal por dos años.

Un informe de caso sobre una exposición humana conocida a BPB (Sherman, 1991) documenta la historia de un paciente que se expuso a BPB cuando ocurrió la contaminación de alimentos de animales en Michigan (USA) a principios de los 1970. Este paciente desarrolló cáncer de hígado luego de la exposición crónica a leche contaminada. El informe del caso de Sherman también relaciona varios estudios que han sugerido que la exposición al BPB lleva a

carcinogenicidad (Kimbrough y cols., 1975, 1978, 1981; Moore y cols., 1980; Blum y Ames, 1977); hepatotoxicidad (Lee y cols., 1975; Dent y cols., 1976; Anderson y cols., 1978) e inducción enzimática (Dent y cols., 1977; Safe y cols., 1978).

La exposición a altos niveles de BPB produce cáncer de hígado en roedores y posiblemente en humanos. Hay pocos datos, si es que existe alguno, sobre exposiciones alimentarias de dosis baja en humanos y no hay datos sobre la relación entre tal exposición y el cáncer hepático en humanos; no es posible establecer ninguna conclusión.

Dibenzodioxinas (DDPC) y dibenzofuranos (DFPC) policlorados

Los DDPC y DFPC son compuestos aromáticos clorados químicamente estables, insolubles en agua y altamente solubles en grasas y aceites. Las tetraclorodibenzo-p-dioxinas (TCDD) y las hexaclorodibenzo-p-dioxinas (HCDD) se encuentran entre los productos químicos más tóxicos y carcinogénicos “hechos por el hombre”. Estudios farmacocinéticos en animales de laboratorio indican que el 50-90% del TCDD de la dieta se absorbe y concentra en el tejido adiposo y en el hígado. En mamíferos, el TCDD presente en el hígado se redistribuye lentamente y se almacena en el tejido adiposo. El metabolismo es lento y la vida media biológica varía de semanas en roedores a años en humanos. La eliminación se produce por la excreción de metabolitos en la bilis y la orina y pasivamente a través de la pared intestinal (Huff y cols., 1991).

Para personas que no se exponen laboralmente, la ingestión diaria de DDPC y DFPC por el consumo de alimentos se ha calculado que es de 0,35 pg/kg de peso corporal para TCDD, y 2,3 pg/kg corporal equivalentes de TCDD. Los alimentos de origen animal contribuyen más, aunque la exposición humana comienza con las emisiones atmosféricas que depositan estos compuestos sobre las superficies de las plantas (Beck y cols., 1994). Se ha sugerido también que las personas que consumen pescados pueden tener mayor exposición.

Un estudio investigó la exposición humana en relación con el consumo de pescados del Mar Báltico (Svensson y cols., 1991), pues se sabe que contienen altos niveles de DDPC y DFPC. Se analizaron los niveles plasmáticos de 10 dibenzofuranos y siete dioxinas diferentes en tres grupos de hombres suecos: un grupo con alto consumo de pescado (consumo casi diario); uno con consumo moderado (aproximadamente una vez por semana) y otro que no consume pescado. La me-

diana de la dioxina más tóxica estudiada (2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina) fue 8,0 pg/g de lípido plasmático en el grupo de alto consumo; 2,6 pg/g en el de consumo moderado y 1,8 pg/g en los no consumidores. Los autores concluyeron que el pescado contaminado de sitios como el Mar Báltico constituyen probablemente una fuente significativa de exposición a DFPC y DDPC en personas que comen pescado regularmente. Las consecuencias clínicas de la exposición alimentaria de DDPC y DFPC en humanos no se ha esclarecido.

Hay muchos estudios basados en exposiciones ocupacionales (Fingerhut y cols., 1991; Zober y cols., 1990; Saracci y cols., 1991; Hooiveld y cols., 1996; Ott y Zober, 1996), pero la mayor parte de la información sobre los efectos de las dioxinas en humanos se ha obtenido del incidente en gran escala ocurrido en Italia (Seveso). Los efectos incluyen hepatotoxicidad e inmunotoxicidad observada principalmente por exposiciones accidentales (luego del incidente de Seveso) y otras exposiciones industriales.

Se conoce que el TCDD actúa como carcinógeno completo en varias especies animales produciendo tanto tumores comunes como raros en múltiples localizaciones. Se ha demostrado que induce neoplasias en hígado de ratas y ratones.

Los DDPC y FDPC a niveles elevados de exposición causan daño hepático y cánceres de hígado en roedores. Hay pruebas de consumo de bajo nivel en humanos, pero no hay datos sobre el riesgo de cáncer de hígado; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.9.3.2 Contaminación microbiana

Aflatoxinas

Muchos estudios sobre dieta y cáncer de hígado han evaluado la presencia de las aflatoxinas, término genérico para un grupo de metabolitos producidos por hongos relacionados filogenéticamente, *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus* (Busby y Wogan, 1984). Aquí se trata brevemente este grupo genérico de metabolitos debido a que su actividad hepatocarcinogénica parece estar muy influida por la nutrición y otros factores.

La aflatoxina más estudiada es la aflatoxina B₁, (AFB₁) (Wogan, 1973). Las aflatoxinas se descubrieron en alimentos confeccionados con maní infestado con hongos que se había comprobado que eran responsables de toxicidad letal en animales domésticos en granjas, truchas obtenidas en criaderos y roedores experimentales (Ashley y Halver, 1961; Blount, 1961). Además de la aparición de necrosis tisular, hemorragia, proliferación del conducto biliar y degeneración del hígado, las aflatoxinas son potentes hepatocarcinógenos a

corto plazo en ciertas especies de animales experimentales (Ashley y Halver, 1961; Lancaster y cols., 1961; Carnaghan, 1965; Wogan y cols., 1974). Debido a la amplia diseminación de la aflatoxinas en alimentos humanos, muchos investigadores han pensado acerca de la posibilidad de riesgo de cáncer en humanos (Goldblatt, 1969; Wogan, 1973; Campbell y Hayes, 1976).

Que poblaciones humanas específicas están expuestas a niveles detectables de aflatoxinas se indica por el descubrimiento de un residuo de guanina unido a la aflatoxina en el ADN humano (Groopman y cols., 1991); por la elevada correlación entre la excreción urinaria de este residuo y el consumo de AFB1 observados en estudios en Gambia (Groopman y cols., 1992) y en la Región Autónoma de Guangxi en China (Groopman y cols., 1992); y por las correlaciones (algo débiles) entre el consumo de aflatoxinas y la excreción urinaria del total de metabolitos de aflatoxinas oxidadas (Groopman y cols., 1992), residuos de aflatoxina-albúmina sérica (Gan y cols., 1988; Sabbioni y cols., 1990), y excreción urinaria de AFB1 (Groopman y cols., 1992).

Algunos estudios ecológicos realizados en África, Tailandia y China han demostrado la existencia de relación entre la exposición a aflatoxinas, basada primariamente en la estimación del consumo, y el desarrollo

de cáncer hepático (IARC, 1976, 1987, 1993). Un problema con la mayoría de estos estudios es la inducción potencial a error que puede producirse con la infección crónica por hepatitis y otros factores de riesgo para cáncer de hígado.

En unos pocos de esos análisis, se evaluó también la correlación entre cáncer de hígado y prevalencia de HBsAg (Armstrong, 1980; Wang y cols., 1983; Autrup y cols., 1987; Peers y cols., 1987). Un estudio encontró que la positividad a HBsAg no interfirió la relación entre incidencia de cáncer de hígado y consumo de aflatoxinas (Peers y cols., 1987); los restantes no observaron significación o correlación fuerte entre hepatitis crónica y cáncer de hígado (Armstrong, 1980; Wang y cols., 1983; Autrup y cols., 1987). Más recientemente, estudios ecológicos realizados en China (Campbell y cols., 1990) y Tailandia (Srivatanakul y cols., 1991) no hallaron asociación entre los metabolitos de aflatoxinas en la orina (Campbell y cols., 1990; Srivatanakul y cols., 1991) o el suero (Srivatanakul y cols., 1991) y el riesgo de cáncer de hígado.

Varios estudios analíticos han examinado la asociación entre exposición a aflatoxinas y riesgo de cáncer de hígado; estos resultados se resumen en el Cuadro 4.9.3. La determinación de la exposición a aflatoxinas fue bastante variable en estos estudios. En las dos pri-

CUADRO 4.9.3 EXPOSICIÓN DE AFLATOXINAS Y RIESGO DE CÁNCER DE HÍGADO: ESTUDIOS DE COHORTE Y DE CASOS Y CONTROLES

TAMAÑO DE COHORTE:		RIESGO RELATIVO			
AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	(95%IC)	AJUSTADOS SEGÚN
<i>Estudios de cohorte</i>					
Yeh y cols., 1989, China	7.917 hombres	Aflatoxinas	Gran exposición vs leve	11,3 (nr)	
Olsen y cols., 1988, Dinamarca	Trabajadores que alimentan ganado (hombres)	Polvo contaminado	179 ng AFB/trabajador/ día para ³ 10 años antes del diagnóstico	1,39 2,5 (1,08-4,86)	
Quian G-S, 1994, China	18.244 hombres	Aflatoxinas en la dieta	AFB ₁ -N ⁷ Presencia de aducto de Gua en orina	9,1 (2,9-29,2)	HBsAg positivo, tabaquismo
Ross RK, 1992, China	18.244 (hombres)	Aflatoxinas en la dieta	Aflatoxinas urinarias detectables vs no detectables	3,8 (1,2-12,2)	Educación, hábito de fumar, alcohol, nivel de HBsAg
<i>Estudios de casos y controles</i>					
Bulatao-Jayme y cols., 1982, Filipinas	90	Aflatoxinas en la dieta	Muy elevadas (³ 7mg)	17,0 (nr)	
Lam KC, 1982, Hong Kong	107	Fuentes alimentarias de aflatoxinas	³ 1 por semana vs menos frecuente		
			Maíz	1,0 (nr)	
			Frijoles	0,9 (nr)	
			Frijoles <i>mung</i>	1,0 (nr)	
			Otros granos	2,2 (nr)	
			Maníes	1,5 (nr)	
Srivatanakul y cols., 1991, Tailandia	65	Aflatoxinas	Presencia de albúmina unida a aflatoxinas en sangre	1,0 (0,4-2,7)	Infección por el VHB
No presente					

meras cohortes (Olsen y cols., 1988; Yeh y cols., 1989), la cantidad de aflatoxina ingerida se basó en el promedio del grupo particular “expuesto”. En contraste, el estudio de Ross y cols. (1992) evaluó los niveles de los residuos en los individuos, pero el tiempo de seguimiento fue bastante corto (< 2 años como promedio), así que es posible que la primera etapa de la enfermedad haya afectado al metabolismo de las aflatoxinas. En el estudio de Filipinas (Bulatao-Jayme y cols., 1982), el consumo promedio de aflatoxinas se determinó por la historia de alimentos ingeridos, mientras que el consumo de alimentos que se sospechó estaban contaminados por aflatoxinas fue la exposición de interés en los estudios de Lam y cols. (1982) y Srivatanakul y cols. (1991) (este estudio midió también los residuos de aflatoxinas en sangre).

Excepto en dos estudios de casos y controles (Lam y cols., 1982; Srivatanakul y cols., 1991) se observó asociación moderadamente fuerte con las aflatoxinas (Cuadro 4.9.3). La inapropiada clasificación de la exposición podría explicar los hallazgos relativamente nulos de los estudios de Hong Kong (Lam y cols., 1982) y Tailandia (Srivatanakul y cols., 1991). El estudio de una cohorte de Shanghai (Quin y cols., 1994) no encontró asociación entre los consumos de aflatoxina en la dieta y la incidencia de cáncer de hígado o con los niveles de aflatoxina urinaria. La mayoría de los estudios analíticos se ajustaron en función de factores que podían indu-

cir a error, entre los que se incluyen la infección crónica por hepatitis B (Lam y cols., 1982; Yeh y cols., 1989; Srivatanakul y cols., 1991; Ross y cols., 1992; Quin y cols., 1994). El estudio de Ross y cols. (1992) observó una fuerte interacción entre HBsAg y la presencia de residuos de aflatoxinas en la orina sobre el riesgo de cáncer de hígado. El consumo elevado de alcohol y la elevada ingestión de aflatoxinas parece también elevar el riesgo de cáncer de hígado en el estudio de casos y controles de Filipinas (Bulatao-Jayme y cols., 1982).

Se ha demostrado en animales experimentales que las aflatoxinas producen una mutación específica, cuya presencia en humanos se piensa que es una “huella” de la exposición previa a aflatoxinas (Bressac y cols., 1991; Hsu y cols., 1991; Ozturk y cols., 1991; Scorsone y cols., 1992). Esta mutación, específicamente, es la transversión de guanina a timina en el codón 249 del gen supresor de tumor, *p53*. Sin embargo, la asociación de esta mutación con los casos de cáncer hepático no es totalmente clara debido a que se han observado mutaciones similares en una elevada proporción de casos con cáncer hepático en humanos en los que no se conoce exposición a aflatoxinas, así como en tumores en humanos en otros sitios donde no se ha comprobado que la aflatoxina sea un agente causal.

La contaminación de los alimentos por aflatoxinas probablemente aumente el riesgo de cáncer primario del hígado.