

4.5 Pulmón

El cáncer de pulmón es, en la actualidad, el de mayor incidencia y la causa más común de mortalidad por cáncer en todo el mundo. Se calcula que en 1996 se produjeron 1,3 millones de casos, lo que constituye el 12,8% de todos los nuevos casos de cáncer.

La incidencia de este cáncer y las muertes debidas a él están aumentando en sentido general en todo el mundo, principalmente como resultado del incremento global de la manufactura, comercialización y publicidad de cigarrillos.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

La causa principal y abrumadora de cáncer de pulmón es el uso del tabaco, y los fumadores cuya dieta es protectora tienen no obstante un riesgo elevado.

Las pruebas de que dietas con alto contenido de hortalizas y frutas protegen contra el cáncer de pulmón son convincentes. El contenido de carotenoides en los alimentos de origen vegetal probablemente también sea protector.

El panel señala que la actividad física regular y las dietas con alto contenido de vitamina C, vitamina E y selenio, posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer pulmonar, y que las dietas con alto contenido de grasa total, grasas saturadas y colesterol, y también de alcohol, posiblemente aumenten dicho riesgo.

El medio más efectivo para prevenir el cáncer del pulmón es no utilizar tabaco. El medio alimentario más efectivo de prevenir el cáncer de pulmón es el consumo de dietas con alto contenido en hortalizas y frutas.

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER DE PULMÓN

A juicio del panel, los constituyentes alimentarios y factores relacionados y los alimentos y bebidas enumerados en este cuadro modifican el riesgo de cáncer de pulmón, 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	Hortalizas y frutas ^a		
Probable	Carotenoides		
Possible	Actividad física Vitamina C Vitamina E Selenio	Retinol	Grasa total Grasa animal/saturada Colesterol Alcohol
Insuficiente			

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

^a En particular, las pruebas son más abundantes y consistentes para las verduras y la zanahoria, así como para las hortalizas y frutas en general.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la causa más común de muerte por cáncer en América del Norte y en muchos países del norte de Europa; las tasas aumentan rápidamente en todo el mundo, incluidos Asia, América Latina y África. El hábito de fumar cigarrillos es universalmente reconocido como la causa más importante de cáncer de pulmón y primariamente es responsable de estos grandes incrementos. Aun en países donde las tasas de tabaquismo han comenzado a descender, el cáncer de pulmón continuará siendo una importante forma de cáncer hasta bien avanzado el próximo siglo debido al gran número de ex fumadores. Diversas exposiciones ocupacionales, entre ellas al amianto, al radón (particularmente entre mineros), al cromo, al níquel y a residuos de diesel, son también causas comprobadas de cáncer de pulmón. Sin embargo, la contribución de estos factores a las tasas de la población general es pequeña comparada con la del tabaquismo, y los efectos

RECUADRO 4.5.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y CÁNCER DE PULMÓN

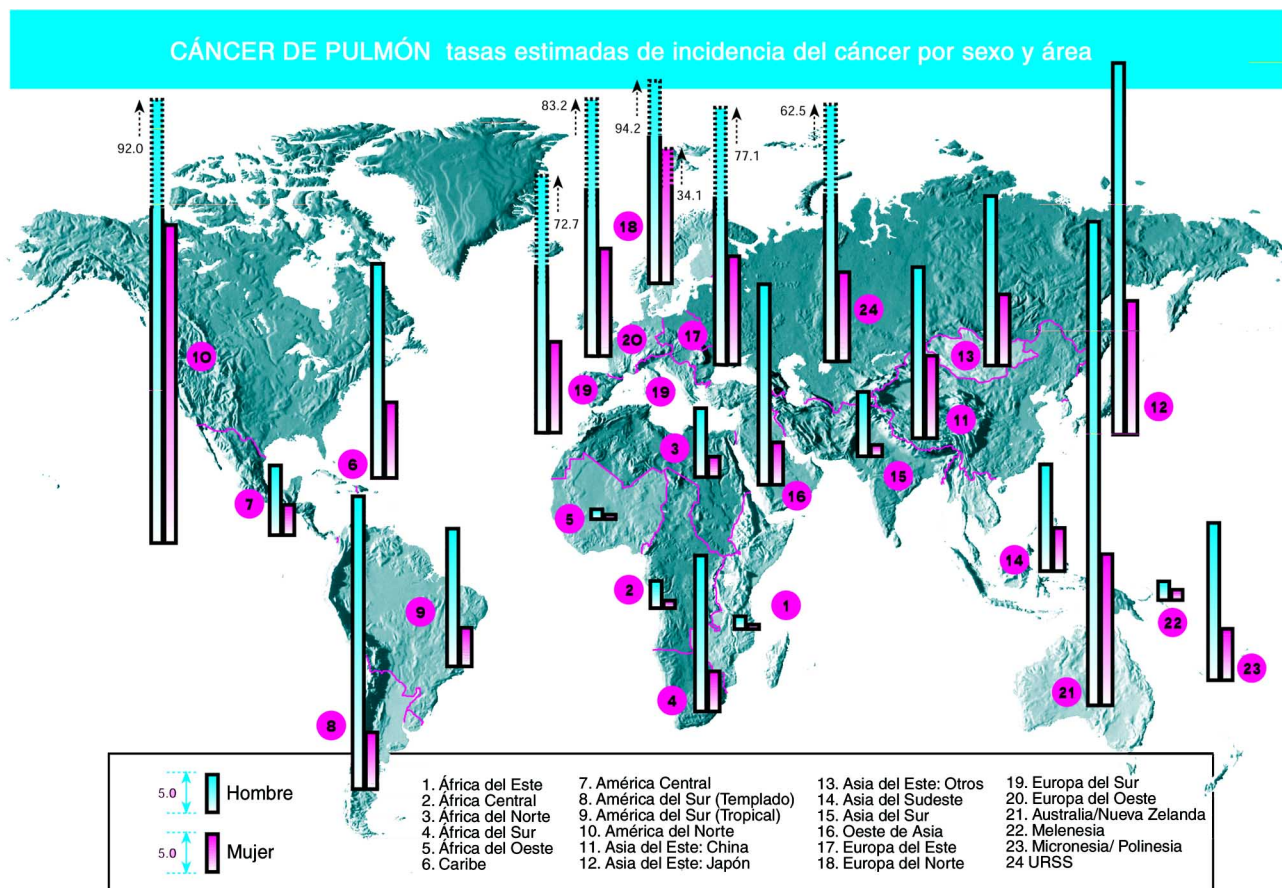
Los siguientes factores no alimentarios aumentan el riesgo de cáncer pulmonar:

- Consumo de tabaco^a
- Exposición a amianto
- Ciertas exposiciones ocupacionales, por ejemplo, al níquel, al radón, al cromo

^a El panel destaca que la causa principal del cáncer de pulmón es el hábito de fumar

de al menos algunas de estas exposiciones parecen manifestarse primariamente cuando se combinan con el hábito de fumar.

Las formas más comunes del cáncer de pulmón son el cáncer de células escamosas o carcinoma de células pequeñas y el adenocarcinoma. Como se han elaborado hipótesis sobre diferencias etiológicas, estas pueden merecer un examen separado en relación con los factores alimentarios (Wynder y Hofman, 1994).



PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de pulmón es el más común en el mundo. En 1996, se estima que se diagnosticaron 1.320.000 nuevos casos en todo el mundo (OMS, 1997), lo que constituye el 12,8% de todos los nuevos cánceres.

Las tasas más elevadas de cáncer de pulmón están en América del Norte y Europa, y las más bajas en África, Asia y América del Sur (Parkin y cols., 1992). Europa oriental tiene actualmente las tasas nacionales más elevadas de cáncer de pulmón. Más del 50% de la incidencia de cáncer pulmonar (678.000 casos) se produjo en el mundo desarrollado en 1996. En algunos países desarrollados (como Finlandia, el Reino Unido y los Estados Unidos de América) las tasas están comenzando a descender en la medida en que las tasas de tabaquismo disminuyen en estos países.

Las tasas de incidencia de cáncer pulmonar son mucho mayores en hombres que en mujeres; el 75% de todos los casos nuevos se producen en hombres. Esta diferencia se correlaciona con la diferencia en los patrones mundiales de tabaquismo entre hombres y mujeres. Sin embargo, para el mismo tiempo de exposición al tabaco, los riesgos son similares para hombres y mujeres.

El factor de riesgo predominante para el cáncer del pulmón es el uso del tabaco. Un fumador de toda la vida tiene un riesgo de 20 a 30 veces mayor que el de un no fumador. Hoy se acepta generalmente que la exposición pasiva al humo del tabaco puede aumentar el riesgo de un 30 a un 50%.

Las tasas de supervivencia son bajas; entre el 7 y el 12% de los casos tienen una supervivencia de cinco años después del diagnóstico inicial. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer de pulmón se estimó en 1.160.000 personas, lo que representa el 16,3% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGÉNESIS

Al igual que algunos otros tejidos epiteliales, incluidos la boca, el tracto aerodigestivo superior y la piel, los tejidos pulmonares y los bronquios están expuestos directamente a gran variedad de influencias ambientales. El proceso de carcinogénesis en el pulmón comienza casi con seguridad cuando uno o más de los muchos componentes presentes en el humo del tabaco (fumadores activos o pasivos) o en el aire del lugar de trabajo producen daño al ADN del genoma. Si falta la reparación de este daño en un importante gen supresor de tumor o en un oncogén, se inicia el proceso que lleva a la expansión de un clon de células anormales. Como

solo alrededor del 15% de los fumadores en realidad padecen de cáncer de pulmón, la capacidad de estos órganos de protegerse contra estas agresiones ambientales es muy elevada. Esta capacidad protectora, no obstante, puede variar como resultado de diferencias heredadas quizás en la capacidad de metabolizar los carcinógenos (Sellers y cols., 1992); esta varía, sin duda, como resultado de las diferencias en los comportamientos alimentarios.

EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES

Informes previos de expertos han concluido que los bajos niveles nutricionales de alimentos altos en vitamina A y/o b-caroteno (no ha habido siempre una clara distinción) se asocian con un aumento del riesgo de cáncer de pulmón, en particular entre grandes fumadores (NAS, 1982). También se ha concluido que el consumo frecuente de verduras y hortalizas amarillas protege contra el cáncer de pulmón (NAS, 1989).

REVISIÓN

Históricamente, el interés inicial en la relación entre dieta y cáncer de pulmón en humanos estuvo motivado por estudios experimentales que sugerían un efecto protector de la vitamina A. Luego, la atención cambió hacia los carotenoides y otros antioxidantes. También se han examinado otros factores, entre ellos las grasas alimentarias, el colesterol y el alcohol.

4.5.1 CONSTITUYENTES ALIMENTARIOS**4.5.1.1 Energía y factores relacionados****Actividad física**

El estudio de una cohorte de estibadores en San Francisco encontró una disminución en la mortalidad por cáncer de pulmón asociada con altos niveles de actividad laboral (riesgo relativo [RR] = 0,6, ajustado en función de la edad, el hábito de fumar y el índice de masa corporal, $p = 0,07$ para la tendencia) (Paffenbarger y cols., 1987). La Primera Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES I) sugirió también que una gran actividad física no recreativa (esto es, ocupacional), comparada con la inactividad, se relacionaba con el cáncer de pulmón en hombres (RR = 0,5, 0,3-0,8; $p = 0,02$ para la tendencia), mientras que la actividad recreativa no se asociaba al riesgo (RR = 1,1, 0,7-1,7); el ajuste en función del hábito de fumar no alteró estos hallazgos (Albanes y cols., 1989). En el estudio de una cohorte de hombres japoneses en Hawai, que utilizó un índice de actividad física

basado en el método empleado en el estudio Framingham, se vio que niveles superiores de actividad física se asociaban a un riesgo moderadamente reducido de cáncer pulmonar ($RR = 0,7, 0,5-1,0$; ajustado en función de la edad, el hábito de fumar y el índice de masa corporal; $p = 0,04$ para la tendencia) (Severson y cols., 1989). En cada uno de estos estudios de cohortes se efectuaron ajustes de la estimación de actividad física en función del hábito de fumar, esto es importante porque los fumadores a menudo son físicamente menos activos que los no fumadores.

Un extenso estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos encontró una débil asociación en dirección opuesta (con razones de posibilidades relativas ajustadas en función del hábito de fumar $[RP] = 1,3, 1,1-1,7$; $p < 0,01$ para la tendencia) para niveles de actividad física elevados comparados con bajos (Brownson y cols., 1991).

Tres estudios de cohortes de cáncer de pulmón han mostrado una disminución moderada del riesgo con altos niveles de actividad física, después de tomar en cuenta potenciales fuentes de error como el hábito de fumar, en tanto un estudio de casos y controles informó un leve aumento del riesgo.

Altos niveles de actividad física posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de pulmón.

4.5.1.2 Grasas y colesterol

Seis estudios de cohortes y seis de casos y controles han examinado algunos aspectos de la grasa alimentaria o el colesterol en relación con el cáncer pulmonar.

Grasa total

De tres estudios de cohortes que examinaron la grasa total, uno en hombres finlandeses encontró un aumento del riesgo ($RR = 1,6, 0,8-3,1$) para consumos elevados (Knekt y cols., 1991b). Los otros dos estudios, realizados en mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos y en hombres japoneses en Hawai, no notificaron asociaciones (Chyou y cols., 1993; Wu y cols., 1994), aunque en el último estudio la dieta fue evaluada con un solo recuento de 24 horas, lo que puede no ser una medición exacta para dietas prolongadas. En los estudios finlandés y norteamericano las estimaciones de riesgo fueron ajustadas en función de la ingestión total de energía.

De cuatro estudios de casos y controles que examinaron la grasa total, dos en los Estados Unidos y Hawai notificaron un aumento de aproximadamente el doble en el riesgo, estadísticamente significativo, con consumos superiores para hombres, pero no para mujeres

(Byers y cols., 1987; Goodman y cols., 1988). Por otra parte, un estudio de mujeres no fumadoras en los Estados Unidos informó un gran aumento del riesgo (ajustado en función de la energía $RP = 2,8$; $p = 0,02$) (Alavanja y cols., 1993). El estudio restante, realizado en el Canadá, notificó una débil asociación ($RP = 1,3, 1,0-1,6$) para consumos elevados (Jain y cols., 1990).

Así, las pruebas de cohortes y casos y controles con respecto a la relación entre grasa total y cáncer de pulmón han producido resultados contradictorios. Dos de tres estudios ajustados en función de la ingestión total de energía han sugerido aumento del riesgo con un consumo superior de grasas (Knekt y cols., 1991b; Alavanja y cols., 1993; Wu y cols., 1994). Todos los estudios se restringieron a no fumadores o fueron ajustados en función del hábito de fumar cigarrillos, lo que se puede correlacionar positivamente con la ingestión de grasas en algunas poblaciones. Se notificó un aumento del riesgo para ambos sexos, aunque dos estudios que incluyeron tanto a hombres como a mujeres encontraron mayores incrementos en el riesgo para los primeros (Byers y cols., 1987; Goodman y cols., 1988; Knekt y cols., 1991b; Alavanja y cols., 1993).

Cinco estudios han examinado el riesgo asociado con diferentes tipos de grasas alimentarias. Dos encontraron aumentos en el riesgo cuando la grasa total era principalmente atribuible a la grasa saturada (Knekt y cols., 1991b; Alavanja y cols., 1993); otro observó un aumento del riesgo con ambos tipos de grasas, saturadas e insaturadas (Goodman y cols., 1988), y los estudios restantes no notificaron incrementos sustanciales en el riesgo ni para la grasa total ni para tipos específicos de grasas (Jain y cols., 1990; Wu y cols., 1994).

Estudios ecológicos internacionales han mostrado correlaciones positivas entre el consumo total de grasas y la tasa de cáncer de pulmón en hombres ($r = 0,7-0,8$); las correlaciones para mujeres por lo general han sido más débiles ($r = 0,3-0,4$) (Carroll y Khor, 1975; Wynder y cols., 1987; Hursting y cols., 1990). En uno de estos estudios, la correlación de la mortalidad por cáncer de pulmón con el consumo de grasas ($r = 0,8$) fue de mayor potencia que con la del uso del tabaco ($r = 0,4$); la correlación con la grasa subsistió después de tener en cuenta el uso del tabaco, el producto nacional bruto y el tamaño de la población ($p < 0,0001$) (Wynder y cols., 1987). Otras observaciones ecológicas incluyen que hay mayor prevalencia del hábito de fumar cigarrillos en hombres, aun cuando la mortalidad en hombres por cáncer de pulmón es más baja, en Corea, China y Japón que en Bélgica. Además, el grado en que el cáncer de pulmón se ve afectado por el hábito de fumar parece ser menor en el sur que en el norte de

Europa; así, se ha planteado que el hábito de fumar podría interactuar con el alto consumo de grasa animal, lo que produce tasas superiores de cáncer de pulmón en el norte de Europa (Xie y cols., 1991).

Estudios experimentales han mostrado que dietas con alto contenido tanto en grasas saturadas (sebo de res) como insaturadas (aceite de maíz o girasol) (20-25% de la dieta por peso), cuando se consumían ad libitum, aumentaban el número de tumores pulmonares metastásicos químicamente inducidos o espontáneos, si se comparaban con dietas bajas en estas grasas (5%); los animales que consumían dietas con alto contenido en grasas consumen más energía que los que recibían dietas bajas en grasas (Beems y van Been, 1984; Scholar y cols., 1989). Los efectos estimulantes del crecimiento tumoral eran más pronunciados con dietas altas en grasas insaturadas que para las de alto contenido en grasas saturadas. Otro estudio, utilizando dietas isocalóricas, mostró que las dietas ricas en grasas poliinsaturadas (aceite de maíz) (23%) aumentaban el número de metástasis en mayor grado que las bajas en grasas poliinsaturadas (5%) y que las dietas altas o pobres en grasas monoinsaturadas (aceite de oliva) o saturadas (sebo de res) (Katz y Boylan, 1989).

La mayoría de los xenobióticos encontrados en el humo del tabaco requieren de activación metabólica antes de ejercer la actividad genotóxica o carcinogénica. Una de las diferentes vías de transformación para alcanzar su forma carcinogénica final puede pasar por la cooxidación dependiente de peroxidasa en presencia de varios ácidos grasos poliinsaturados. La actividad de estas enzimas es grande en el tejido pulmonar, por lo que es posible que compuestos específicos del humo del tabaco se oxiden más fácilmente a sus formas carcinogénicas como consecuencia de una dieta rica en grasas (Wynder y cols., 1987). Entre los mecanismos biológicos por los cuales una dieta rica en grasas puede desempeñar un papel en la etiología del cáncer de pulmón podrían también incluirse los efectos sobre las membranas celulares, el sistema inmune o los niveles de hormonas circulantes (Scholar y cols., 1989).

En resumen, las pruebas que relacionan la grasa total y el cáncer de pulmón son más abundantes que para algunos otros sitios, pero algo inconsistentes. Los estudios ecológicos muestran una pauta clara de mayores tasas de cáncer de pulmón con mayor consumo de grasas; esto parece ser en gran medida independiente del consumo de tabaco. Estudios de cohortes y de casos y controles demuestran o bien un aumento del riesgo o no muestran relación alguna; ningún estudio ha encontrado una disminución estadísticamente significativa en el riesgo con consumos altos de grasa

total. Estudios experimentales comprueban un efecto de estimulación tumoral con dietas de alto contenido graso, independientemente del tipo de grasa, y esto puede deberse al aumento del consumo de energía.

Las dietas con alto contenido total de grasas posiblemente incrementen el riesgo de cáncer de pulmón; pero cualquier efecto de las grasas es pequeño comparado con el que produce el hábito de fumar cigarrillos.

Grasa saturada/grasa animal

Dos estudios de cohortes y cuatro de casos y controles de cáncer de pulmón han examinado las grasas saturadas o animales. El estudio de una cohorte de hombres finlandeses sugería un aumento del riesgo (RR ajustado en función de la energía = 1,6, 0,8-3,2); esta asociación parece ser atribuible principalmente al consumo de mantequilla (Knekt y cols., 1991b). Este estudio sugirió, además, que la relación elevada de grasas poliinsaturadas a saturadas (relación P:S) en la dieta se asocia con una disminución del riesgo (RR ajustado en función de la energía = 0,7, 0,4-1,1). Por otra parte, no hubo asociación aparente para grasa animal en una cohorte de mujeres en los Estados Unidos (RR ajustado en función de la energía = 0,8, 0,5-1,2) (Wu y cols., 1994).

Los resultados de cuatro estudios de casos y controles han apuntado consistentemente en dirección al aumento del riesgo, con razones de posibilidades relativas que oscilaban entre 1,3 y 6,6 para consumos elevados de grasa saturada/animal (Goodman y cols., 1988; Mettlin, 1989; Jain y cols., 1990; Alavanja y cols., 1993). Un sorprendente aumento en seis veces del riesgo ($p = 0,005$; ajustado en función del consumo total de energía) se informó para el consumo elevado de grasas saturadas en mujeres no fumadoras en los Estados Unidos (Alavanja y cols., 1993).

Un estudio ecológico internacional encontró una débil correlación positiva entre el consumo de grasas saturadas y la incidencia de cáncer pulmonar ($r = 0,2$; ns) (Hursting y cols., 1990). Otro estudio mostró que el consumo de grasa animal, pero no vegetal, era predictor de la mortalidad por cáncer de pulmón (Xie y cols., 1991); el efecto de la grasa animal fue independiente del consumo de cigarrillos.

Se han observado diferentes grados de aumento del riesgo en casi todos los estudios de cohortes y de casos y controles.

Las dietas con alto contenido de grasa saturada/animal posiblemente incrementen el riesgo de cáncer de pulmón.

Grasas monoinsaturadas

El estudio de una cohorte realizado en hombres finlandeses no informó asociación entre la ingestión de grasas monoinsaturadas y el riesgo de cáncer de pulmón (RR ajustado en función de la energía = 1,1, 0,6-2,1) (Knekt y cols., 1991b).

Dos estudios de casos y controles de cáncer pulmonar han examinado la ingestión de ácido oleico. Un estudio realizado en el Canadá no encontró asociación sustancial (RP = 1,2, 1,0-1,5) (Jain y cols., 1990). Otro, que evaluó a mujeres no fumadoras en los Estados Unidos, observó un gran aumento del riesgo (RP ajustado en función de la energía = 2,5; $p = 0,07$), aunque, como ya se mencionó, un incremento aún mayor en el riesgo se encontró para grasas saturadas en este estudio (Alavanja y cols., 1993).

Un estudio ecológico internacional no encontró correlación entre el consumo de grasas monoinsaturadas y la incidencia de cáncer de pulmón ($r = 0,0$) (Hursting y cols., 1990).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido de grasas monoinsaturadas con el riesgo de cáncer de pulmón son muy limitadas para respaldar cualquier conclusión; no es posible establecer ninguna conclusión.

Grasas poliinsaturadas/grasas vegetales

El estudio de una cohorte realizado en hombres finlandeses no encontró asociación entre el consumo de grasas poliinsaturadas y el riesgo de cáncer de pulmón (RR ajustado en función de la energía = 0,9, 0,5-1,5); sin embargo, una relación elevada de grasas poliinsaturadas a grasas saturadas (relación P:S) en la dieta se asoció a un riesgo algo menor (RR ajustado en función de la energía = 0,7, 0,4-1,1) (Knekt y cols., 1991b). Otro estudio de una cohorte realizado en mujeres mayores en los Estados Unidos encontró disminución moderada del riesgo con consumos elevados de grasa vegetal (RR ajustado en función de la energía = 0,7, 0,5-0,9); esta asociación fue más potente en fumadores (Wu y cols., 1994).

Tres estudios de casos y controles de cáncer de pulmón que han examinado el consumo de grasas no saturadas y poliinsaturadas, o ácido linoleico, no han notificado asociaciones sustanciales (RP en el intervalo de valores 0,9-1,3; ns) para los mayores consumos (Goodman y cols., 1988; Jain y cols., 1990; Alavanja y cols., 1993); una excepción fue el aumento del riesgo con el consumo elevado de grasas poliinsaturadas observado en hombres solo en un estudio realizado en Hawai (RP = 2,5, 1,4-4,4) (Goodman y cols., 1988).

Un estudio ecológico internacional no encontró correlación entre el consumo de grasas poliinsaturadas y la incidencia de cáncer de pulmón ($r = 0,0$) (Hursting y cols., 1990).

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

Colesterol

Al menos cuatro estudios de cohortes de cáncer de pulmón han examinado los niveles del colesterol alimentario (Heilbrun y cols., 1984; Knekt y cols., 1991b; Shekelle y cols., 1991; Wu y cols., 1994); tres de ellos no han notificado asociación. El estudio restante, que comprendía a empleados varones de la compañía Western Electric de Chicago observó aumento del riesgo con mayor consumo de colesterol (RR ajustado en función de las grasas = 1,9, 1,1-3,4) (Shekelle y cols., 1991).

De cinco estudios de casos y controles, tres notificaron aumentos estadísticamente significativos del riesgo con consumos elevados de colesterol, con RP que oscilaban entre 1,6 y 2,2 (Hinds y cols., 1983; Goodman y cols., 1988; Jain y cols., 1990). En dos de estos estudios se observó un incremento del riesgo para hombres, pero no para mujeres (Hinds y cols., 1983; Goodman y cols., 1988). En un estudio, el aumento del riesgo se restringió a grandes fumadores pero, debido a que la ingestión de grasa y colesterol estuvo altamente correlacionada, no fue posible demostrar que la asociación del colesterol era independiente a la encontrada para las grasas (Goodman y cols., 1988). En dos estudios, un efecto de meseta fue aparente, es decir que, por encima de ciertos niveles de consumo de colesterol el riesgo de cáncer de pulmón no aumentó más (Goodman y cols., 1988; Jain y cols., 1990). Los otros dos estudios de casos y controles no notificaron asociaciones estadísticamente significativas (RP entre 0,9 y 2,0) (Byers y cols., 1987; Alavanja y cols., 1993).

Varios estudios han examinado a los huevos, que tienen la particularidad de ser comúnmente consumidos y que son fuente concentrada de colesterol. El estudio de una cohorte de hombres noruegos no encontró asociación estadísticamente significativa (Kvåle y cols., 1983). En el estudio de la cohorte de empleados de la compañía Western Electric antes mencionado, el aumento del riesgo con el colesterol total parece ser atribuible fundamentalmente al colesterol del huevo (Shekelle y cols., 1991). En cambio, en el estudio de casos y controles realizado en Hawai, también men-

cionado previamente, el aumento del riesgo con el consumo elevado de colesterol parece ser más potente que el obtenido con el consumo de huevos (Goodman y cols., 1992). En otro estudio de casos y controles efectuado en Grecia, no se vio asociación con el consumo de huevos (Kalandidi y cols., 1990).

Un estudio ecológico realizado en Hawai demostró correlación positiva entre el consumo de colesterol y la incidencia de cáncer de pulmón entre cinco diferentes grupos étnicos (Kolonel y cols., 1981).

En estudios experimentales, se ha comprobado que el colesterol alimentario incrementa en forma sustancial la incidencia de tumores pulmonares inducidos experimentalmente (McMichael y cols., 1984).

Las pruebas que relacionan al colesterol alimentario y el cáncer pulmonar son algo diversas. Uno de cuatro estudios de cohortes y tres de cinco estudios de casos y controles han demostrado aumentos de moderados a elevados en el riesgo con consumos mayores, y ningún estudio ha comprobado una disminución estadísticamente significativa del riesgo.

Estos datos, junto con los obtenidos por estudios ecológicos y experimentales, muestran que las dietas con alto contenido en colesterol posiblemente incrementen el riesgo de cáncer de pulmón.

4.5.1.3 Alcohol

La relación que existe entre la ingestión de alcohol y el cáncer de pulmón ha sido examinada en ciertos estudios de cohortes y de casos y controles. Como el hábito de beber alcohol está fuertemente asociado al de fumar en la mayoría de las poblaciones, una preocupación metodológica de importancia ha sido la posibilidad de no controlar totalmente el hábito de fumar, lo que constituiría una posible fuente de error.

De 17 estudios de cohortes que han examinado la interrelación entre el consumo de alcohol y el cáncer de pulmón (véase Potter y cols., 1992), solo seis han sido ajustados en función del hábito de fumar. En el estudio más reciente de estos seis, que comprende a 109 casos de cáncer de pulmón en un grupo de 42.000 mujeres posmenopáusicas en los Estados Unidos, se observó un gran aumento en el riesgo de cáncer de pulmón con altos consumos de alcohol; la ingestión promedio de alcohol fue de 10,2 g/día en aquellas que a la larga desarrollaron cáncer de pulmón, comparado con 3,6 g/día ($p = 0,003$) en las que no lo desarrollaron (Potter y cols., 1992). Esta diferencia puede explicarse fundamentalmente por diferencias en el consumo de cerveza ($RR = 2,0, 1,02-3,8$) para uno o más, en comparación con menos de un, vasos por semana (ajustado en

función de seis categorías de tabaquismo de acuerdo con la cantidad de cajetillas anuales fumadas). En una cohorte de hombres noruegos se notificó un gran aumento en el riesgo en casos que simultáneamente presentaban ingestión elevada de alcohol y bajo consumo de vitaminas ($RR = 3,7$) (Kvåle y cols., 1983). En una cohorte de hombres japoneses residentes en Hawai se observó un incremento moderado del riesgo para los que consumían más de un litro de alcohol por mes ($RR = 1,9$) (Pollack y cols., 1984). Un estudio de médicos japoneses informó aumento del riesgo con el consumo habitual de alcohol, pero observó que el riesgo de cáncer de pulmón era superior entre los no bebedores (Kono y cols., 1986). Este estudio, junto con el realizado en mujeres estadounidenses, notificó una asociación en forma de U, con los niveles más elevados de riesgo en los no bebedores y en los bebedores fuertes, comparado con los bebedores ligeros y moderados. Otro estudio de cohorte encontró mayor riesgo entre los bebedores fuertes, aunque hubo algunas pruebas de la posibilidad de alguna fuente de error residual por el hábito de fumar (Klatsky y cols., 1981). El estudio Framingham no informó asociación entre el consumo de alcohol y la mortalidad por cáncer de pulmón (Gordon y Kannel, 1984). Así, cinco de seis estudios de cohortes ajustados en función de los cigarrillos fumados han indicado algún grado de aumento del riesgo con mayor consumo de alcohol, aunque con importantes advertencias al menos en dos estudios.

Los estudios de casos y controles por lo general no han comunicado aumentos sustanciales en el riesgo para altos consumos de alcohol, luego de ser ajustados en función del uso del tabaco (Schwartz y cols., 1962; Williams y Horn, 1977; Herity y cols., 1981; Mettlin, 1989).

Un análisis ecológico de los datos de 29 países realizado en 1982 sugirió una correlación directa entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer pulmonar ($r = 0,5-0,6$), esta correlación con el consumo de alcohol fue más fuerte que la obtenida con el consumo de cigarrillos ($r = 0,2-0,4$) (Potter y cols., 1982).

En un estudio experimental en ratas con tumores de pulmón inducidos químicamente, el consumo de etanol aumentó al doble la incidencia de tumores (Nachiappun y cols., 1994).

Un mecanismo potencial por el cual el alcohol puede incrementar el riesgo de cáncer de pulmón es actuando como solvente para los carcinógenos, particularmente los que se encuentran en el humo del cigarrillo. Se ha demostrado también que el alcohol induce cambios en el surfactante pulmonar y en los lípidos que se encuentran en el tejido pulmonar en los roedores utilizados

como modelos; tales cambios podrían incrementar la susceptibilidad frente a los agentes carcinogénicos (véase Potter y cols., 1982). El alcohol podría alterar además la capacidad oxidativa de las enzimas hepáticas que metabolizan los carcinógenos del tabaco o alterar el metabolismo celular, produciendo un aumento de la activación metabólica de los procarcinógenos (Bandera y cols., 1992). El acetaldehído, que es el metabolito inicial del alcohol, se ha demostrado recientemente que se une al ADN en humanos que consumen alcohol; esta forma de modificación del ADN podría servir para aumentar el daño biológico inducido por los carcinógenos en el humo del tabaco (Song y Vaca, 1997). Alternativamente, aunque la mayoría de los estudios epidemiológicos han intentado controlar los efectos que inducen a error que podría producir el consumo de cigarrillos, pueden existir otras fuentes de error residuales que expliquen así cualquier asociación observada para el alcohol.

El balance de seis estudios de cohortes de cáncer pulmonar es consistente con un aumento del riesgo con consumos superiores de alcohol, pero varios estudios de casos y controles no lo son. Aunque la mayor parte de estos estudios epidemiológicos fueron controlados según el consumo de cigarrillos, existe la posibilidad de fuentes de error residuales. Se han propuesto los mecanismos biológicos que explican el efecto del alcohol.

El consumo elevado de alcohol posiblemente incremente el riesgo de cáncer de pulmón, pero cualquier impacto del consumo del alcohol es pequeño comparado con el que produce el fumar cigarrillos.

4.5.1.4 Vitaminas

Carotenoides

Numerosos estudios epidemiológicos de observación han examinado la relación existente entre el consumo de carotenoides y el cáncer de pulmón. La mayoría de estos estudios notificaron el consumo de “carotenoides” en general o de “b-carotenos” específicamente aunque, de hecho, hasta hace muy poco, lo que se medía en realidad en la mayoría de los estudios era la combinación de carotenos a y b, dos carotenoides con actividad de vitamina A (véanse el Recuadro 4.5.2 y el capítulo 5.6 para un análisis más amplio de la evaluación del consumo de vitamina A y carotenoides en estudios epidemiológicos).

En el Cuadro 4.5.1 se presentan cinco estudios prospectivos de cáncer pulmonar que han informado sobre el consumo de carotenoides; estos estudios comprenden cohortes en los Estados Unidos (tres estudios), los

RECUADRO 4.5.2 REQUERIMIENTOS ANTIOXIDANTES DE LOS FUMADORES

Los fumadores corren mayor riesgo de padecer cáncer pulmonar, así como otros cánceres y otras enfermedades, contra las cuales los antioxidantes pueden tener un efecto protector. Además los fumadores tienden a consumir dietas relativamente bajas en antioxidantes; el hábito de fumar se asocia con el consumo de dietas que incluyen menos hortalizas y frutas (Morabia y Wynder, 1990; Margetts y Jackson, 1993; McPhillips y cols., 1994).

Por estas razones, podría plantearse que los fumadores deberían consumir cantidades relativamente altas de nutrientes antioxidantes, en forma de suplementos, y mientras más cigarrillos fumen y mayor sea el tiempo que han fumado, mayor será la dosis requerida.

Hay diversos argumentos contra tal política. Primero, el hábito de fumar es la principal causa de cáncer de pulmón, y cualquier efecto protector de los antioxidantes o de otros factores alimentarios ciertamente es modesto en comparación. Segundo, sería poco afortunado alentar a los fumadores a creer que ellos podrían continuar con su hábito de fumar sin peligro si tomaran estos suplementos. De hecho, los ensayos finlandeses y CARET no muestran ningún efecto protector de los suplementos con b-carotenos o vitamina E contra el cáncer de pulmón en poblaciones bien alimentadas y ciertamente se desconoce qué combinación o permutación de antioxidantes, si existe alguna, puede ser protectora. Por ahora, el cese del hábito de fumar y el consumo de dietas con alto contenido de hortalizas y frutas son las mejores recomendaciones.

Países Bajos y Finlandia. Cada uno de ellos encontró asociación en el sentido de disminución del riesgo, en conjunto o para hombres y mujeres; los riesgos relativos oscilaron entre 0,1 y 1,1 para los consumos superiores. En dos estudios, las asociaciones protectoras fueron estadísticamente significativas. Cada uno de los cinco estudios realizó ajustes de las estimaciones de riesgo de carotenoides en función del hábito de fumar.

En el Cuadro 4.5.2 se presentan 18 estudios de casos y controles de cáncer de pulmón que han examinado el consumo de carotenoides. Estos estudios se han realizado en diversas locaciones geográficas, entre las que se incluyen Singapur, Hong Kong, Italia, Francia, Grecia, Inglaterra, Canadá, Hawai y otras regiones en los Estados Unidos. De las 34 RP relacionadas en el Cuadro 4.5.2 (algunos de los 18 estudios informaron separadamente para hombres y mujeres o para más de una categoría de carotenoides), 15 describen una disminución estadísticamente significativa del riesgo con consumos superiores (seis de ellas son del estudio realizado en Hawai, donde se encontraron potentes asociaciones protectoras para tres carotenoides individuales tanto en hombres como en mujeres). Diecisiete RP en el Cuadro 4.5.2 son menores de 1,0, pero no son estadísticamente significativas, dos tienen valores de 1,0 o más. Cada uno de estos estudios de casos y controles fueron ajustados en función del consumo de cigarrillos. Así, el balance final de las pruebas obtenidas en los

CUADRO 4.5.1 CONSUMO DE CAROTENOIDES EN LA DIETA Y RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE CAROTENOIDE	COMPARACIÓN (CUANTILES SUPERIORES VS INFERIORES)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGÚN SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Shekelle y cols., 1981, Chicago, EUA	2.107 Hombres: 33	Caroteno	Cuartil S vs I	0,1* (nd)	Si	Si	No
Kromhout, 1987, Zutphen, Holanda	878 Hombres: 63	b-caroteno	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,3)	Si	Si	No
Knekt y cols., 1991 Finlandia	4.538 Hombres: 117	Caroteno	Tercil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
	no fumadores	Caroteno	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si	Si
Shibata y cols., 1992 California, EUA	11.580: 164	b-caroteno	Tercil S vs I	1,1(0,7-1,7)	Si	Si	Si
	Hombres	b-caroteno	Tercil S vs I	0,6 (0,3-1,1)	S	No	No
Steinmetz y cols., 1993, Iowa, EUA	41.387 Mujeres: 179	b-caroteno	Cuartil S vs I	0,8 (0,5-1,4)	Si	Si	Si

* $p \leq 0,05$ para tendencias o comparaciones con el nivel de ingestión inferior
nd: no disponible
^a Ajustado también en función de uno más de los siguientes aspectos: residencia, estado socioeconómico, índice de masa corporal, talla, ingestión de energía y grasa

estudios de casos y controles sobre el consumo de carotenoides y el cáncer de pulmón se encuentra en el sentido de la asociación protectora.

En una revisión realizada en 1992, Ziegler consideró selectivamente seis estudios de casos y controles que observaron el consumo de carotenoides y que utilizaron controles de la población o de la vecindad, en lugar de controles de hospitales; las razones de posibilidades ajustadas en función del hábito de fumar oscilaban entre 0,4 y 0,8 para consumos en los terciles o cuantiles superiores, lo que indicaba una disminución del riesgo con consumos superiores.

Algunos estudios han examinado las asociaciones de carotenoides separadamente por sexo, hábito de fumar o tipo histológico del cáncer pulmonar. Estos aspectos están en cierto modo interrelacionados, ya que una mayor proporción de cáncer de pulmón en mujeres, comparadas con hombres, ocurre en no fumadoras; también, una mayor proporción del cáncer de pulmón en no fumadores (y por tanto en mujeres), comparados con fumadores, son adenocarcinomas.

Como la prevalencia del hábito de fumar, y por tanto la incidencia de cáncer de pulmón, ha sido mayor entre los hombres durante mucho tiempo, algunos de los estudios epidemiológicos se han realizado solo en hombres, otros han evaluado a ambos sexos, pero generalmente pocos a mujeres. Tres estudios de prospección y cuatro de casos y controles evaluaron solo hombres, y las estimaciones de riesgo oscilaron entre 0,1 y 0,8

para los consumos superiores en estos estudios. Un estudio prospectivo y cuatro de casos y controles solo incluyeron mujeres, con estimaciones de riesgo que oscilaron entre 0,3 y 1,0. En un estudio de prospección y en tres de casos y controles que notificaron los datos por separado para hombres y mujeres, no se encontraron pruebas de que la asociación protectora fuera más potente en uno u otro sexo (véanse los Cuadros 4.5.1 y 4.5.2 para referencias).

Diferentes estudios prospectivos han mostrado que las asociaciones protectoras para los carotenoides son más potentes tanto para fumadores (Shekelle y cols., 1981) como para no fumadores (Knekt y cols., 1991a), por lo que no puede llegarse a ninguna conclusión sobre este aspecto. Un estudio en mujeres notificó razones de posibilidades de 0,7 (ns) y 1,0 para ex fumadores y fumadores habituales, respectivamente (Steinmetz y cols., 1993). Tres de cuatro estudios en no fumadores notificaron asociaciones protectoras, lo que sugiere claramente que cualquier efecto protector no está limitado a fumadores (Koo, 1988; Kalandidi y cols., 1990; Candelora y cols., 1992; Mayne y cols., 1994).

La asociación de los carotenoides con tipos histológicos específicos de cáncer de pulmón se ha examinado en varios estudios. En alguno de ellos, que comprendían solo o predominantemente a hombres, la asociación protectora se limitó al tipo escamoso y/o de células pequeñas (Kvåle y cols., 1983; Ziegler y cols., 1984), mientras que en otros, el efecto protector se vio

CUADRO 4.5.2 CONSUMO DE CAROTENOIDES EN LA DIETA Y RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE CAROTENOIDE	COMPARACIÓN (CUANTILES SU PERIORES VS INFERIORES)	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADO SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Kolonel y cols., 1985, Hawai, EUA	364, Hombres Mujeres	Caroteno Caroteno	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,5 (0,3-0,8) 1,7 (0,7-5,0)	Si Si	Si Si	Si Si
Samet y cols., 1985, Nuevo México EUA	447	Caroteno	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Si	Si	Si
Wu y cols., 1985, California, EUA	280	b-caroteno	Cuartil S vs I	0,4 (1,2-0,9)	Si	Si	Si
Ziegler y cols., 1986, Nueva Jersey, EUA	763 hombres	Caroteno	Cuartil S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Si	Si	Si
Bond y cols., 1987, Texas, EUA	308 hombres	Caroteno	Cuartil S vs I	0,8 (0,3-1,7)	Si	Si	Si
Byers y cols., 1987, Nueva York, EUA	296 hombres 154 mujeres	Caroteno Caroteno	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,6* (nd) 0,8 (nd)	Si Si	Si No	Si No
Pastorino y cols., 1987, Milán, Italia	47 mujeres	Caroteno	Tercil S vs I	0,3 (0,1-1,1)	Si	Si	Si
Fontham y cols., 1988, Louisiana, EUA	1.253	Caroteno	Tercil S vs I	0,9 (0,7-1,1)	Si	Si	Si
Ho y cols., 1988, Hong Kong	50 hombres	b-caroteno	Cuartil S vs I	0,3 (0,1-1,4)	Si	Si	No
Koo, 1988, Hong Kong	88 mujeres ^b	b-caroteno	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si	Si
Dartigues y cols., 1990, Francia	106	b-caroteno	> vs < 1.000 RE/día	0,2* (0,1-0,4) ^c	Si	Si	Si
Jain y cols., 1990, Toronto, Canadá	39 8	b-caroteno	Cuartil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si	Si
Kalandidi y cols., 1990, Atenas, Grecia	160 mujeres ^b	b-caroteno	Cuartil S vs I	1,0 (0,6-1,6)	Si	Si	Si
Harris y cols., 1991, Oxford, Reino Unido	96 hombres	Caroteno	Tercil S vs I	0,5 (nd)	Si	Si	No
Candelora y cols., 1992, Florida, USA	124 mujeres ^b	Caroteno total b-caroteno a-caroteno Luteína Criptoxantina Licopeno Caroteno	Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Tercil S vs I	0,3* (0,1-0,6) 0,4 (0,2-0,8) 0,2* (0,1-0,4) 0,9 (0,5-1,7) 0,4* (0,2-0,8) 0,6 (0,3-1,2) 0,8* (0,6-1,0)	Si Si Si Si Si Si Si	Si Si Si Si Si Si Si	Si Si Si Si Si Si Si
Dorgan y cols., 1993, Nueva Jersey, EUA	1.951 ^d	Caroteno	Tercil S vs I	0,8* (0,6-1,0)	Si	Si	Si
Le Marchand y cols., 1993, Hawai, EUA	230 hombres	b-caroteno a-caroteno Luteína Licopeno b-cryptoxantina	Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,5* (nd) 0,4* (nd) 0,6* (nd) 0,7* (nd) 0,9 (nd)	Si Si Si Si Si	Si Si Si Si Si	Si Si Si Si Si
	102 Mujeres	b-caroteno a-caroteno Luteína	Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,3* (nd) 0,5* (nd) 0,3* (nd)	Si Si Si	Si Si Si	Si Si Si
Mayne, 1993, 1994, Nueva York, EUA	413 ^b	b-caroteno	Cuartil S vs I	0,7 (0,5-1,0)	Si	Si	Si

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de ingestión inferior

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: residencia, tipo histológico, etnia, ingestión de colesterol, ocupación, raza, años de empleo, educación, suplementos vitamínicos, número de hijos nacidos vivos, ingestión de retinol, fase del estudio, calorías totales, ingestión total de energía, entrevistador, religión, índice de masa corporal, ingresos, exposición ocupacional a carcinógenos, consumo de alcohol

^b Nunca fumadores o no fumadores

^c Cáncer epidermoide del pulmón

^d Incluye entrevistado sustituto

RECUADRO 4.5.3 EVALUACIÓN DE LA VITAMINA A Y LOS CAROTENOIDES EN ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

La evaluación de la ingestión de vitamina A y carotenoides en la mayoría de los estudios epidemiológicos publicados ha sido relativamente imperfecta e inespecífica, en parte por las limitaciones de los datos sobre composición de los alimentos. En los primeros estudios que relacionaban la dieta con el cáncer de pulmón (Bjelke, 1975) se notificaron los hallazgos de la ingestión total de vitamina A. En muchos estudios posteriores, la vitamina A total se dividió en vitamina A preformada (retinol) y carotenoides. Los carotenoides abarcan gran cantidad de compuestos relacionados (entre los que se incluyen b-caroteno, a-caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina y muchos otros); solo alguno de ellos puede convertirse en retinol. Hasta hace poco tiempo, el método usual para calcular la ingestión de carotenoides era utilizar los datos publicados para la actividad total de vitamina A en los alimentos y contar esto como carotenoides si el alimento era una hortaliza o una fruta. Algunas veces estos valores han sido incorrectamente denominados solo como b-carotenos. Estos valores de carotenoides de hecho incluyen sobre todo a- y b-carotenos, que son los dos carotenoides principales que pueden ser convertidos en retinol, y por tanto tienen actividad de vitamina A. Estos valores no incluyen carotenoides cuantitativamente importantes como el licopeno o la luteína, que no son convertidos en retinol. La mayoría de los estudios que tienen en cuenta los niveles de carotenoides en el suero utilizan también estos métodos iniciales que no determinan los carotenoides individuales. Recientemente, están disponibles extensas bases de datos, basadas en el análisis directo de carotenoides específicos en los alimentos; esto, eventualmente, podría permitir la evaluación de carotenoides específicos, cuando existan suficientes estudios que acumulen datos que describan la composición más precisa de los alimentos

solo para el adenocarcinoma (Byers y cols., 1987; Le Marchand y cols., 1989). Algunos estudios, solamente de mujeres, han sugerido que la asociación protectora para los carotenoides es más potente para el adenocarcinoma (Wu y cols., 1985), o los tipos de células grandes (Steinmetz y cols., 1993). Así, la asociación protectora observada para los carotenoides no está restringida, consistentemente, a un tipo histológico particular, sino que se ha observado para cada subtipo histológico en diversos estudios (véase también Ziegler, 1992; Steinmetz y cols., 1993). Esta falta de especificidad para el cáncer en el que participa el epitelio escamoso sugiere que los carotenoides actúan mediante un mecanismo diferente (o adicionado) a la conversión a retinol, el cual se sabe que funciona en la diferenciación normal del epitelio escamoso.

Al menos dos estudios de casos y controles han examinado las asociaciones para cinco carotenoides individuales, entre los que se incluyen a-caroteno, b-caroteno, luteína, licopeno y criptoxantina, basados en la disponibilidad de nuevos métodos analíticos. Un estudio realizado en Hawai notificó una disminución del riesgo estadísticamente significativa con el incremento de la ingestión de a-caroteno, b-caroteno y luteína, pero

no de licopeno o criptoxantina (Le Marchand, 1993). En este estudio, la asociación entre el riesgo reducido y un índice de consumo total de hortalizas fue más potente que la de una variable que reunía estos tres carotenoides. Otro estudio realizado en mujeres en los Estados Unidos encontró asociación protectora potente con a-caroteno, b-caroteno y criptoxantina, pero no con luteína o licopeno; la asociación de mayor potencia fue con a-caroteno, para la cual se observó un riesgo inferior aproximadamente en cinco veces con la ingestión en el cuartil más elevado (Candelora y cols., 1992).

Cada uno de los cinco estudios anidados de casos y controles de cáncer de pulmón y niveles de carotenoides en muestras de suero recolectadas prospectivamente ha mostrado, de modo consistente, una asociación protectora ($RR = 0,4-0,6$) para los niveles superiores de b-caroteno; las asociaciones fueron estadísticamente significativas en cuatro estudios y las tendencias fueron evidentes en los cinco estudios (Nomura y cols., 1985; Menkes y cols., 1986; Wald y cols., 1988; Connett y cols., 1989; Stähelin y cols., 1991; véase también Ziegler, 1992). (Cuadro 4.5.3.) Al analizar los carotenoides totales, solo un estudio notificó razones de posibilidades estadísticamente significativas de 0,5 para niveles sanguíneos elevados (Connett y cols., 1989). Casi todos los estudios señalados aquí se aparearon en alguna medida para el hábito de fumar, lo que sugiere que este no explica completamente las asociaciones protectoras potentes y consistente observadas; se ha comprobado que los fumadores tienen niveles inferiores de carotenoides en el suero en comparación con los no fumadores; se ha demostrado que los fumadores tienen niveles de carotenoides séricos inferiores comparados con los no fumadores (véase el capítulo 5.6).

En una revisión de estudios que tratan de los niveles séricos de b-carotenos, Comstock y cols. (1992) notificaron que, de 10 localizaciones de cáncer examinadas, la prueba para el cáncer de pulmón fue particularmente sorprendente, porque los niveles prediagnóstico fueron considerablemente inferiores para los casos que para los controles en cada una de las siete poblaciones examinadas.

Se dispone de escasos datos experimentales sobre la relación entre carotenoides y cáncer de pulmón, ya que pocos modelos animales absorben los carotenoides intactos y los efectos producidos por fumar cigarrillos no pueden ser simulados adecuadamente.

Los mecanismos generales por los cuales los carotenoides pueden proteger contra el cáncer del pulmón y otros tipos de cánceres se consideran en el capítulo 5.6.

En el Recuadro 4.5.4 se describen tres amplios ensayos de intervención en los que se han suministrado su-

CUADRO 4.5.3 ESTUDIO DE NIVELES DE CAROTENOIDES EN EL SUERO RECOLECTADO PROSPECTIVAMENTE Y RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE CAROTENOIDE	COMPARACIÓN (CUANTILES SUPERIORES VS INFERIORES)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGÚN SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Nomura y cols., 1985, Hawai, EUA	6.800 hombres ^b : 74	b-caroteno	Quintil S vs I	0,5* (0,2-1,3)	Si	Si	No
Menkes y cols., 1986, Maryland, EUA	25.802: 99	b-caroteno	Quintil S vs I	0,5* (nd)	Si	Si	Si
Wald y cols., 1988, Londres, Reino Unido	22.000 hombres: 271	b-caroteno	Quintil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
Connet y cols., 1989, ^c EUA	12.866 hombres: 66	b-caroteno Carotenoides totales	Quintil S vs I Quintil S vs I	0,4 (nd) 0,5 (nd)	nd nd	nd nd	nd nd
Knekt y cols., 1990, Finlandia	36.265 ^d : 766 hombres mujeres	b-caroteno b-caroteno	Quintil S vs I Quintil S vs I	0,8* (0,5-1,1) 1,0 (0,6-2,0)	Si Si	Si Si	Si Si
Stähelin y cols., 1991, Basilea, Suiza	2.974 hombres ^e : 68 ^f	b-caroteno	Quintil S vs I	0,6* (0,3-0,9)	Si	Si	Si
<p>* p ≤ 0,05 para tendencia o comparación con el nivel inferior en suero nd: no disponible ^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza, mes de donación de sangre, duración del almacenamiento de la muestra, lípidos plasmáticos, residencia ^b Origen japonés ^c Ensayo de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo ^d La Encuesta Finlandesa de Examen Clínico Móvil de Salud ^e Estudio de Base I ^f Cáncer bronquial</p>							

plementos con b-caroteno. En dos de ellos, aumentos pequeños, pero estadísticamente significativos, en la incidencia y mortalidad por cáncer de pulmón se observaron en el grupo que tomó suplementos con b-carotenos (en uno de ellos, el grupo de intervención activa también tomó suplementos con retinol). En el tercer ensayo, no fue evidente un efecto con la suplementación con b-carotenos. En la actualidad, no está claro si el uso de b-carotenos como suplemento es incuestionablemente perjudicial, aunque se ha comprobado que no hay efectos protectores, al menos no por períodos de 4 a 12 años de suplementación. Las cantidades de b-carotenos en los suplementos utilizados en ensayos de intervención han sido mayores que las que contienen naturalmente la mayoría de las dietas, y los b-carotenos en los suplementos podrían tener propiedades biológicas diferentes a la de los b-carotenos consumidos con los alimentos intactos (véase el Recuadro 4.5.4 para más detalles).

En resumen, la gran cantidad de datos de observación epidemiológica demuestran en forma consistente una disminución de débil a fuerte en el riesgo con consumos elevados de carotenoides en la dieta. Existen

RECUADRO 4.5.4 ENSAYOS DE INTERVENCIÓN ALIMENTARIA DE CÁNCER DE PULMÓN UTILIZANDO SUPLEMENTOS

Tres ensayos principales de intervención que utilizaron suplementos alimentarios han tenido como objetivo el cáncer de pulmón. En 1994, los resultados se publicaron en el Estudio de Prevención del Cáncer por α -tocoferol y β -caroteno (ATBCCPS), que es un ensayo de intervención aleatorizado realizado en aproximadamente 29.000 hombres fumadores de Finlandia (Grupo de Estudio de Prevención por α -Tocoferol, β -Caroteno, 1994). El estudio comprendió el suplemento diario bien con 20 mg de β -caroteno, 50 mg de α -tocoferol (vitamina E), ambos, o placebo, por un promedio de seis años; en este período se produjeron 876 nuevos casos de cáncer de pulmón. Los resultados del estudio fueron inesperados, ya que la incidencia de cáncer pulmonar fue 18% mayor (RR = 1,18; p = 0,01) entre los hombres que tomaron suplementos con β -carotenos que entre los que no lo hicieron. El promedio de mortalidad total fue también 8% superior (RR = 1,08; p = 0,02) entre los que tomaron suplementos con β -carotenos. No se hizo evidente una diferencia en la incidencia de cáncer pulmonar ni en la mortalidad total entre los que tomaron suplementos de vitamina E y los que no lo hicieron.

El Estudio de Salud de los Médicos (PHS) enroló aproximadamente a 22.000 médicos de los Estados Unidos, los que se aleatorizaron en grupos que recibían 50 mg de β -carotenos en días alternos o placebo (Hennekens y cols., 1996). Durante un promedio de 12 años de suplementación, se diagnosticaron 170 nuevos casos de cáncer de pulmón. No se hizo evidente un efecto del suplemento con β -carotenos sobre la incidencia de cáncer pulmonar, pues se diagnosticaron 82 casos en el grupo con suplemento y 88 en el grupo que recibió placebo (ns). El riesgo relativo de cáncer de pulmón para el grupo con β -carotenos fue 0,9 (0,6-1,4); el riesgo relativo de mortalidad total fue 1,05 (0,9-1,3). En este ensayo, solamente el 11% y 39% de los participantes eran fumadores habituales y ex fumadores, respectivamente. Cuando el análisis se restringió a los fumadores habituales (al inicio del estudio) los hallazgos fueron similares para todos los participantes (RR para cáncer de pulmón = 0,9, 0,6-1,4) con suplemento.

El Ensayo de la Eficacia de Beta-Carotenos y Retinol (CARET), un tercer estudio de intervención, analizó aproximadamente a 18.000 hombres y mujeres que estaban en alto riesgo para cáncer pulmonar, como resultado bien del hábito de fumar o de la exposición a amianto (Omenn y cols., 1996). Luego de un período de cuatro años de recibir un suplemento diario con 30 mg de β -carotenos y 25.000 UI de retinol combinados, el ensayo se detuvo 21 meses antes, ya que

se produjeron resultados inesperados que indicaban efectos dañinos del suplemento. Durante el período de suplementación, ocurrieron 338 nuevos casos de cáncer de pulmón (RR de cáncer de pulmón en el grupo de suplemento = 1,28, 1,04-1,57). El efecto perjudicial de los suplementos parece ser mayor entre los que trabajaban con amiantos y los grandes fumadores que continuaron fumando durante el ensayo, que entre los grandes fumadores previos que dejaron de fumar antes de comenzar el ensayo, aunque las diferencias entre estos grupos no fueron estadísticamente significativas. El riesgo relativo de muerte por cualquier causa fue 1,17 (1,03-1,33) para el grupo con suplemento. Fue imposible separar los efectos de los β -carotenos de los del retinol en este estudio, ya que se suministraron en combinación.

Un cuarto gran ensayo de intervención, el Estudio de Salud Femenino, comenzó en 1992 y en él participaron 40.000 mujeres profesionales de la salud de los Estados Unidos, que finalizaron la etapa de suplementación con β -carotenos a comienzos de 1996, inmediatamente después de que se presentaran los resultados de los estudios CARET y PHS (Rower 1996).

Así, tres grandes ensayos acerca de la suplementación con β -carotenos (uno en combinación con retinol) en poblaciones con buen estado nutricional no han aportado pruebas de un efecto protector contra el cáncer pulmonar y, de hecho, dos han mostrado aumentos en el riesgo de cáncer de pulmón y en la mortalidad total. Estos hallazgos son inesperados y producen confusión, y son inconsistentes con los resultados de estudios de carotenoides en la dieta o el suero, o de hortalizas y frutas, que demuestran de modo consistente efectos protectores. Aun dentro del Estudio de Prevención del Cáncer por α -tocoferol y β -caroteno, en el grupo de control se observó una asociación protectora entre los niveles basales de β -carotenos plasmáticos y la incidencia de cáncer de pulmón (Grupo ATBCCPS, 1994). De forma similar, dentro de CARET, los participantes con niveles de preintervención elevados de β -carotenos plasmáticos tuvieron promedios inferiores de cáncer, independientemente de la suplementación (Omenn y cols., 1996). Ninguna de estas pruebas descarta la posibilidad de que el β -caroteno, en la dieta o en el plasma, pueda ser un marcador inespecífico de modos de vida o hábitos alimentarios que protejan contra el cáncer por vías en las que no participen los β -carotenos.

El azar es una explicación improbable para estos resultados similares, e imprevisibles, en dos grandes ensayos. Se han sugerido diversas explicaciones para los resultados de estos ensayos, aunque ninguna ha sido bien probada o aceptada. La extensión de estos tres ensayos osciló entre 4 y 12 años, lo que puede no ser un período lo suficientemente prolongado

para eliminar las exposiciones de toda una vida, y puede haber impedido la detección de efectos protectores contra los primeros estadios en un cáncer de largo período de latencia. No obstante, la suplementación en el estudio PHS promedió los 12 años. Además, los efectos beneficiosos podrían ser difíciles de lograr con la presencia continua de compuestos carcinogénicos en los fumadores. Estas hipótesis explicarían el hallazgo del no efecto, pero no arrojan ninguna luz sobre los hallazgos de aumento del riesgo en los dos ensayos en los que participan predominantemente grandes fumadores. El estudio PHS tampoco comunicó diferencias en el efecto sobre la incidencia del cáncer de pulmón en fumadores habituales, comparados con fumadores previos y no fumadores.

Podría ser que se indujera un desequilibrio por el exceso de β -carotenos con respecto a otros nutrientes y compuestos bioactivos. Los niveles séricos de β -carotenos se elevaron de 4 a 12 veces en relación con los niveles basales en los grupos con suplemento en los tres ensayos, ingestión que es significativamente muy superior a la usual. Estos consumos elevados de β -carotenos podrían interferir con la absorción o el metabolismo de uno o más de los otros carotenoides o de otros constituyentes vegetales, que podrían tener efectos beneficiosos contra el cáncer. Se ha postulado que los β -carotenos tienen efectos pro-oxidantes en ciertas condiciones no fisiológicas (Omenn y cols., 1996). Otra hipótesis es que altos niveles de β -carotenos pueden interferir con la muerte normal por apoptosis de las células anormales: el *bcl-2*, que es un inhibidor de la apoptosis, opera por conducto de una vía antioxidante y es posible que altas dosis de β -carotenos imiten este efecto (Potter, 1996). Este mecanismo podría ser particularmente importante en individuos con gran número de células iniciadas, como los fumadores, lo que quizás explique la diferencia entre los estudios CARET y ATBCCPS por un lado (principalmente los fumadores por tiempo prolongado) y los hallazgos del estudio PHS por el otro (solo 11% y 39% de fumadores y ex fumadores, respectivamente).

En resumen, los resultados de los estudios ATBCCPS, PHS y CARET no aportan pruebas sobre el beneficio de los suplementos de β -carotenos, vitamina E o retinol contra el cáncer pulmonar en poblaciones con buen estado nutricional, y dan alguna indicación acerca de los efectos adversos de los suplementos de β -carotenos y quizá de retinol, especialmente en personas con alto riesgo de cáncer de pulmón, como los fumadores. Actualmente no se ha aclarado si el suplemento con β -carotenos es verdaderamente dañino.

En una revisión sobre vitamina C y cáncer realizada por Block en 1992, 9 de 12 estudios de cáncer de pulmón (incluyendo tanto estudios de cohortes como de casos y controles) habían notificado resultados en el sentido de la protección; estos fueron estadísticamente significativos en seis estudios. En cinco estudios que encontraron resultados estadísticamente significativos para la vitamina C y que también examinaron los b-carotenos, se sugirió una asociación protectora más fuerte para la vitamina C. Se notó también, sin embargo, que la intención principal de la mayoría de estos estudios era examinar la vitamina A o los carotenoides, y que los instrumentos alimentarios empleados podrían no haber sido diseñados para evaluar adecuadamente la ingestión de vitamina C. En una revisión previa sobre el mismo tema, Block (1991) notó que el riesgo relativo promedio del cáncer de pulmón en diez estudios fue aproximadamente 0,6 para los consumos superiores.

Un estudio prospectivo realizado en hombres suizos no encontró diferencias en los niveles basales de vitamina C en el plasma entre los que murieron posteriormente de cáncer pulmonar y los que no murieron, en este estudio, el análisis de los niveles de vitamina se realizó inmediatamente después de que se tomó la muestra de sangre (Stähelin y cols., 1991).

La acción antioxidante de la vitamina C aporta un mecanismo biológico admisible por el cual se puede producir la protección contra sustancias dañinas que se encuentran en el humo del tabaco y contra otros carcinógenos pulmonares (véase también el capítulo 5.6).

En resumen, la mayoría de los seis estudios de cohortes y los 11 estudios de casos y controles han encontrado algún grado de disminución del riesgo de cáncer de pulmón con consumos mayores de vitamina C, aunque estas asociaciones fueron débiles o moderadas en muchos casos; ningún estudio encontró un incremento sustancial en el riesgo.

Es concebible que la disminución observada en el riesgo sea realmente atribuible a algún otro componente de los alimentos que contienen vitamina C (hortalizas y frutas), y no propiamente a la vitamina C.

La mayor ingestión de vitamina C en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de pulmón.

Folatos

Como las hortalizas y las frutas son la principal fuente de folatos, la ingestión insuficiente de esta vitamina podría explicar, en parte, el efecto protector de estos

alimentos. Aunque es un aspecto potencialmente prometedor, la relación entre la ingestión de folatos y el riesgo de cáncer pulmonar humano no se ha examinado en toda su amplitud.

Un estudio de casos y controles no encontró asociación entre la ingestión de folatos y el riesgo de cáncer de pulmón (Bandera y cols., 1991).

En un ensayo aleatorio entre 80 hombres fumadores con metaplasia escamosa de los bronquios, que es una condición precancerosa, el suplemento con altas dosis de ácido fólico y vitamina B₁₂ durante cuatro meses produjo una mejoría aproximadamente dos veces superior en la apariencia histológica del esputo que en el placebo (Heimbürger y cols., 1988). Como los nutrientes en los suplementos pueden tener propiedades biológicas diferentes a los consumidos en los alimentos intactos, las pruebas de estos estudios realizados con suplementos no se han considerado en la formulación de las conclusiones del panel.

Los mecanismos biológicos por los cuales los folatos pueden proteger contra el cáncer del pulmón y otros cánceres se relacionan con sus funciones como donadores de grupos metilo y se analizan en el capítulo 5.6.

Las pruebas que relacionan la ingestión de folatos en la dieta y el riesgo de cáncer pulmonar son muy limitadas e inespecíficas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Retinol

Los primeros estudio sobre la relación entre la vitamina A y el cáncer de pulmón centraron su atención sobre la “vitamina A total” o la “vitamina A preformada” (retinol), en tanto los estudios realizados en la última década le han dado más importancia a los “b-carotenos” y a los “carotenoides”. Las pruebas específicas para la vitamina A o el retinol se revisan aquí. (Véase el Recuadro 4.5.3 para un análisis de las mediciones de la vitamina A y los carotenoides en estudios epidemiológicos.)

Dos estudios prospectivos de cáncer de pulmón han informado acerca de la ingestión total de vitamina A. Un estudio realizado en Noruega, que comprende 168 casos del sexo masculino, observó una disminución moderada del riesgo (RR = 0,7, ns, ajustado en función del hábito de fumar) (Kvåle y cols., 1983), en tanto el otro, llevado a cabo en los Estados Unidos, que incluyó solamente 55 casos, no encontró esencialmente asociaciones (RR = 1,0 para hombres y 0,9 para mujeres) (Paganini Hill y cols., 1987).

Con resultados diferentes, al menos nueve estudios de casos y controles de cáncer de pulmón han examinado la ingestión total de vitamina A. Tres no encon-

traron asociaciones sustanciales (RP = 0,7-1,2 para consumos elevados) (Ziegler y cols., 1984; Byers y cols., 1987; Jain y cols., 1990). Los otros seis encontraron asociaciones protectoras de moderadas a potentes (RP = 0,4-0,7 para consumos superiores), tanto en conjunto como al menos dentro de un subgrupo (Mettlin y cols., 1979; Gregor y cols., 1980; Hinds y cols., 1984; Samet y cols., 1985; Ho y cols., 1988; Le Marchand y cols., 1989). Un estudio de una población británica notificó una ingestión de vitamina A, que fue estadísticamente significativa, inferior en los casos masculinos que en los controles de igual sexo; entre las mujeres, los casos consumieron más que los controles, aunque la diferencia no fue significativa (Gregor y cols., 1980). Otro estudio en los Estados Unidos informó una disminución del riesgo con consumo elevado para blancos no hispanos (RP = 0,6, 0,4-1,0), pero no para hispanos (RP = 1,1, 0,6-2,0) (Samet y cols., 1985).

Tres estudios prospectivos han evaluado la ingestión de retinol o “vitamina A preformada”. El más amplio de ellos, realizado en hombres finlandeses y que comprende 117 casos, encontró una leve disminución del riesgo entre no fumadores (RR = 0,7, ns; p para la tendencia), pero un ligero aumento del riesgo entre fumadores habituales (RR = 1,4, p £ 0,10 para la tendencia) (Knet y cols., 1991a). El estudio de una cohorte estadounidense encontró un RR = 0,8 y 0,7, respectivamente, para hombres y mujeres (Paganini Hills y cols., 1987). En el Estudio de la Compañía Western Electric se encontró un incremento del riesgo (RR = 2,0), basado en 33 casos del sexo masculino; en contraste, este estudio notificó una disminución importante del riesgo con consumos elevados de carotenoides (Shekelle y cols., 1981). Así, estudios prospectivos del retinol han producido resultados inconsistentes; en realidad, en dos de los tres estudios participaron solo 55 casos o menos.

Al menos once estudios de casos y controles han examinado la ingestión de retinol o de “vitamina A preformada”; estos también han producido resultados inconsistentes. Cinco estudios, realizados en los Estados Unidos y en el Canadá, no han notificado asociaciones (RP = 0,8-1,3) para grandes consumos de retinol (Ziegler y cols., 1984; Wu y cols., 1985; Fontham y cols., 1988; Le Marchand y cols., 1989; Jain y cols., 1990). Tres estudios llevados a cabo en Italia, Hong Kong y Francia, han informado disminuciones importantes del riesgo con consumos elevados (RP = 0,2-0,5) (Pastorino y cols., 1987; Koo, 1988; Dartigues y cols., 1990). Otro estudio, realizado entre mujeres griegas no fumadoras, comunicó un incremento débil del riesgo (RP = 1,3, 0,98-1,8) (Kalandidi y cols., 1990). Un estudio adicional, en hombres británicos, observó

un consumo 11% superior de retinol en los casos que en los controles, aunque la significación estadística y las estimaciones de riesgo no se informaron (Harris y cols., 1991). El estudio restante, realizado en los Estados Unidos, no informó esencialmente asociación entre blancos no hispanicos, pero sí un incremento moderado en el riesgo entre blancos de origen hispano (RP = 1,7, 0,8-3,3) (Samet y cols., 1985).

CARET, un ensayo de intervención alimentaria que incluye el suplemento con retinol y β -carotenos en individuos con elevado riesgo de cáncer pulmonar, produjo un incremento del riesgo de cáncer de pulmón en el grupo con suplementos, comparado con el grupo placebo (Omenn y cols., 1996). Fue imposible diferenciar los efectos del retinol de los de los β -carotenos en este ensayo (véase el Recuadro 4.5.4 para más detalles). Debido a que la actividad biológica del retinol como suplemento puede ser diferente de la de los alimentos, y debido a que ese retinol se administró siempre con β -carotenos en este ensayo, estos hallazgos no se han tomado en cuenta para las conclusiones del panel sobre el efecto del retinol de los alimentos.

El retinol desempeña un papel en la diferenciación de las células epiteliales y la falta de diferenciación normal es una característica de las células cancerosas; así, es teóricamente posible que el consumo inadecuado de vitamina A pueda potenciar el desarrollo del cáncer de pulmón y de otros cánceres. (Para más información sobre retinol, véase el capítulo 5.6)

En resumen, la mayoría de los estudios epidemiológicos que han examinado la ingestión total de vitamina A han notificado o una disminución del riesgo con consumos superiores o no asociación. Por supuesto, cualquier dato que sugiera un efecto protector de la vitamina A presente en la dieta puede ser reflejo del efecto de los carotenoides, más que cualquier efecto del propio retinol; las pruebas para los carotenoides, como se examina más arriba, apoyan una probable disminución del riesgo con consumos elevados. Los estudios que han examinado el consumo de “vitamina A preformada” o de retinol han mostrado resultados inconsistentes, muchos de los cuales no han encontrado asociaciones estadísticamente significativas. El alto consumo de retinol en la dieta posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de pulmón.

Vitamina E

Relativamente pocos estudios epidemiológicos han examinado el consumo de vitamina E de la dieta, como resultado de las limitaciones metodológicas comentadas en el capítulo 5.6. El estudio de una cohorte no encontró diferencias en la ingestión basal de vitamina

E de la dieta entre los que desarrollaron cáncer de pulmón y un grupo de control seleccionado (Connett y cols., 1989). Un estudio de casos y controles sobre la vitamina E de la dieta mostró que los casos de cáncer de pulmón tenían consumo inferior a los controles (López y Le Gardeur, 1982), mientras que otro no mostró diferencias (Byers y cols., 1987).

Los niveles séricos de vitamina E previos al diagnóstico son inferiores en los casos que luego desarrollaron cáncer de pulmón que en los controles en cuatro de seis poblaciones estudiadas. En dos poblaciones, los niveles fueron alrededor de 10% inferiores en los casos; estas diferencias fueron estadísticamente significativas en tanto, en las poblaciones restantes, las diferencias fueron cercanas a cero (véase Comstock y cols., 1992).

Cinco estudios de casos y controles de cáncer de pulmón, que notificaron los niveles sanguíneos de vitamina E se resumieron en una revisión realizada en 1991 por Knekt (1991a). Cuatro estudios observaron niveles inferiores en los casos que en los controles (las diferencias entre casos y controles oscilaron entre 21% y 41%); el estudio restante no informó asociación.

Uno de los ensayos de intervención descrito en el Recuadro 4.5.3, el ATBCCPS, administró una suplementación con vitamina E a hombres que eran grandes fumadores y no encontró efecto al compararlo con los que recibieron un placebo. La interpretación de estos hallazgos puede estar limitada por la dosis relativamente baja (50 UI por día) del suplemento y la corta duración (alrededor de seis años como promedio) del ensayo en relación con el período de latencia en el desarrollo del cáncer de pulmón. En un estudio reciente de casos y controles restringido a no fumadores, el uso de suplementos de vitamina E se asoció a una disminución del riesgo de cáncer pulmonar (RP = 0,6, 0,4-0,9); no se dispone de detalles acerca de la dosis o duración del uso (Mayne y cols., 1994).

Como la vitamina E de los suplementos puede tener propiedades biológicas diferentes a la vitamina E consumida en los alimentos intactos, el panel no ha tenido en cuenta las pruebas obtenidas en estos estudios de suplementos para sus conclusiones sobre la vitamina E y el cáncer de pulmón.

Los mecanismos biológicos generales por los cuales la vitamina E puede proteger contra el cáncer de pulmón y otros cánceres se analizan en el capítulo 5.6.

La ingestión elevada de vitamina E con la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de pulmón.

4.5.1.5 Minerales

Selenio

Relativamente pocos estudios epidemiológicos han examinado la ingestión de selenio con la dieta, como resultado de las limitaciones metodológicas analizadas en el capítulo 5.7. El estudio de una cohorte de cáncer de pulmón en hombres, que examinó la ingestión de selenio en la dieta, informó esencialmente asociaciones nulas; las razones de posibilidades fueron 1,0 y 0,8 (ambas ns) para los terciles de consumo superiores en fumadores y no fumadores, respectivamente (Knekt y cols., 1991a). Como los métodos de evaluación alimentaria por lo general resultan inadecuados para medir el estado del selenio (véase el capítulo 3), la mala clasificación en la ingestión puede tender a producir sesgo en los resultados llevándolos a cero.

Cuatro estudios prospectivos de cáncer de pulmón han examinado los niveles séricos de selenio y uno ha considerado los niveles de selenio en las uñas de los pies. Los cuatro estudios de selenio en suero notificaron varios riesgos relativos de 0,3 ($p = 0,001$ para la tendencia), 0,7 (ns; p para la tendencia), 0,9 (ns; p para la tendencia), y 1,4 ($p = 0,07$ para la tendencia) para los quintiles superiores; solamente el primer estudio incluyó más de 100 casos (Menkes y cols., 1986; Nomura y cols., 1987; Coates y cols., 1988; Knekt y cols., 1990a). Razones de posibilidades sorprendentes del orden de 0,3 se observaron en un gran estudio de hombres de Finlandia que fue ajustado en función del hábito de fumar; esto es importante porque se ha comprobado que los fumadores presentan niveles inferiores de selenio en el suero y en las uñas de los pies (Hunter y cols., 1990a, b). En el estudio sobre los niveles de selenio en las uñas de los pies, en el que intervinieron 317 casos de cáncer de pulmón miembros de una gran cohorte alemana, se notificaron niveles de riesgos relativos ajustados en función del hábito de fumar de 0,5 (0,3-0,8) y 0,4 (0,1-1,3) para hombres y mujeres, respectivamente (van den Brandt y cols., 1993). Se cree que los niveles de selenio en las uñas de los pies son una medida más integrada al tiempo de la ingestión de selenio en la dieta (véase el capítulo 5.7).

En cuatro de los cinco estudios prospectivos adicionales, se encontró que los casos con cáncer de pulmón tenían niveles séricos basales de selenio inferiores que las que no desarrollaron la enfermedad, aun después de controlar los efectos del hábito de fumar; en cada uno de estos estudios participaron menos de 40 casos (Willett y cols., 1983; Salonen y cols., 1984, 1985; Peleg y cols., 1985; Virtamo y cols., 1987; Ringstad y cols., 1988).

Tres estudios de casos y controles de cáncer de pulmón han mostrado generalmente asociaciones protectoras para niveles superiores de selenio en la sangre, pelos, orina y uñas de los pies (Poole, 1989; Bratakos y cols. 1990; Tominaga y cols., 1992). Un estudio notificó una importante disminución del riesgo con altos niveles de selenio en las uñas de los pies en hombres ($RP = 0,3, 0,1-1,0$), pero un fuerte aumento en el riesgo en mujeres ($RP = 3,2, 0,9-11,5$) (Poole, 1989). Por supuesto, en estudios de casos y controles, la posibilidad de que los niveles de selenio en los casos de cáncer de pulmón sea reflejo de un efecto de la enfermedad, más que una causa, no puede descartarse.

Estudios ecológicos han mostrado una asociación inversa entre la ingestión estimada de selenio y los riesgos de numerosos cánceres, incluido el cáncer pulmonar (Schrauzer y cols., 1977).

Cierto número de estudios experimentales en animales ha mostrado que la suplementación con selenio, usualmente a dosis cercanas a la tóxica, suprime el desarrollo de cáncer de pulmón y de otros cánceres (Ip y cols., 1992; El-Bayoumy y cols., 1993).

La mayoría de las pruebas concernientes al selenio alimentario y el cáncer de pulmón son limitadas, debido a las dificultades en la evaluación del selenio de la dieta (estudios epidemiológicos), por el pequeño número de sujetos y, por tanto, la baja potencia estadística (estudios prospectivos de niveles de selenio en el suero o en las uñas de los pies), la posibilidad de un efecto de esta enfermedad sobre los niveles de selenio (estudios de casos y controles de los niveles de selenio en los tejidos), o el uso de dosis cercanas a la tóxica (estudios experimentales). No obstante, dos grandes estudios prospectivos de los niveles de selenio en suero y en las uñas de los pies han observado fuertes asociaciones protectoras. La mayoría de los otros datos son al menos consistentes con una disminución del riesgo.

La ingestión elevada de selenio en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de pulmón.

4.5.1.6 Otros compuestos bioactivos

Isotiocianatos

Estos compuestos se encuentran en ciertos alimentos y particularmente en las hortalizas crucíferas. Un isotiocianato particularmente bien estudiado es el fenetil isotiocianato (PEITC). Cuando se añade a la dieta de ratas tratadas con el derivado del tabaco nitrosamina 4-(metilnitrosoamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), se comprobó que el PEITC reduce la multiplicidad del cáncer de pulmón, pero no el número de animales que

tienen tumores (Morse y cols., 1989). Otros dos isotiocianatos menos estudiados, el 3-fenilpropil isotiocianato (PPITC) y el 4-fenilbutil isotiocianato (PBITC) se ha comprobado que reducen la multiplicidad tumoral en 96% y el número de animales con tumores en 60%.

Las pruebas que relacionan los isotiocianatos de la dieta y el riesgo de cáncer de pulmón son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Indoles

El indol-3-carbinol, encontrado en las hortalizas crucíferas, se ha demostrado, en estudios experimentales, que es un inhibidor de la activación del NNK, y que reduce el número de tumores de pulmón inducidos por NNK (Morse y cols., 1990). Inhibidores de la activación de carcinógenos deben estar presentes en el momento de la exposición para que el carcinógeno sea efectivo; así, no se espera que estos sean efectivos luego de dejar de fumar.

Las pruebas que relacionan a los indoles de la dieta y el riesgo de cáncer de pulmón son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.5.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.5.2.1 Cereales (granos)

Estudios experimentales han mostrado que las ratas alimentadas con dietas ricas en cereales desarrollan menos tumores pulmonares que las alimentadas con una dieta semipurificada (Chung y cols., 1993).

Las pruebas que relacionan a los cereales y el riesgo de cáncer de pulmón se limitan a estudios experimentales en animales; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.5.2.2 Hortalizas y frutas

El de pulmón es una de las localizaciones del cáncer para la que se dispone de gran cantidad de datos prospectivos acerca del consumo de frutas y hortalizas.

Siete estudios de cohortes han examinado el consumo de hortalizas y frutas y se resumen en el Cuadro 4.5.3. Estos estudios comprenden cohortes en Noruega, Estados Unidos, Japón y los Países Bajos; dos solo analizaron hombres, uno, solo mujeres, y cuatro, ambos sexos. Cada uno de ellos mostró asociaciones protectoras para algunos hortalizas o frutas. La mayoría de los riesgos relativos (23 de 31) presentados en el Cuadro 4.5.4 para diversos tipos de hortalizas y frutas muestran asociaciones protectoras, aunque no todos son estadísticamente significativos. Ningún estudio mostró

un aumento estadísticamente significativo del riesgo para cualquier tipo de hortaliza o fruta. Las asociaciones protectoras más potentes fueron las encontradas para frutas en los estudios de los Países Bajos y los Estados Unidos, donde las personas con mayor consumo de frutas tenían solamente alrededor del 30% del riesgo de padecer cáncer de pulmón que los que consumían menor cantidad de frutas.

Diecisiete estudios de casos y controles de cáncer de pulmón que examinaron el consumo de frutas y hortalizas se presentan en el Cuadro 4.5.5. De ellos, 16 han notificado asociaciones inversas estadísticamente significativas para una o más categorías de hortalizas y/o frutas, y casi todas las razones de posibilidades (57 de 61) que están en el Cuadro 4.5.5 tienden a una asociación protectora, aunque no todas son estadísticamente significativas. De manera similar a los estudios de cohortes, ninguno de los estudios de casos y controles mostró un incremento estadísticamente significativo del riesgo para algún tipo de hortaliza o fruta. Las razones de posibilidades más sorprendentes obtenidas en varios estudios de casos y controles fueron algunas en el intervalo de valores de 0,1-0,3 para un alto consumo de hortalizas, frutas, verduras, crucíferas, zanahorias o tomates (véase el Cuadro 4.5.5).

Se han comprobado de manera consistente asociaciones protectoras para hortalizas y frutas, juntas y separadas, como se observa en los Cuadros 4.5.4 y 4.5.5. Tres estudios de cohortes y ocho de casos y controles han examinado los hortalizas como grupo; en siete de ellos, se encontró que los mayores consumidores tenían alrededor del 10-60% del riesgo de padecer cáncer de pulmón que presentaban los que consumían menos. Seis estudios de cohortes y 10 de casos y controles han examinado las frutas como grupo, de ellos 11 mostraron que las personas con mayor consumo tenían alrededor del 30-70% del riesgo de las de menores consumos. Las verduras y las zanahorias son los tipos específicos de hortalizas que poseen las pruebas más consistentes y numerosas. Dieciséis estudios de cohortes y de casos y controles han examinado el consumo de verduras, en 10 de ellos se demuestra que los mayores consumidores tienen alrededor del 30-60% del riesgo de los menores consumidores. Para las zanahorias, nueve de 11 estudios han encontrado que los mayores consumidores tienen alrededor del 10-60% del riesgo de los que consumen menos. La mayoría de los ocho estudios que examinaron las crucíferas, bien en conjunto o como tipo individual, encontraron también disminuciones moderadas o elevadas del riesgo para los niveles de consumo superiores.

CUADRO 4.5.4 CONSUMO DE FRUTAS Y HORTALIZAS Y RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN (CUANTILES SU- PERIORES VS INFERIORES)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Kvåle y cols., 1983, Noruega	13.785 hom- bres: 168	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,5 (nd) ^b	Si	Si	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	0,5 (nd) ^b	Si	Si	Si
		Zanahoria	Cuartil S vs I	0,6 (nd) ^b	Si	Si	Si
		Coliflor	Cuartil S vs I	0,5 (nd) ^b	Si	Si	Si
		Frutas y bayas	Cuartil S vs I	0,7 (nd) ^b	Si	Si	Si
		Coles	Cuartil S vs I	0,6 (nd) ^b	Si	Si	Si
Longde y Hammond, 1985, EUA	1 millón	Ensalada de ver- duras	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si	Si
		Frutas	Tercil S vs I	0,6 (nd)	Si	Si	Si
Hirayama, 1986, Japón	122.261 hom- bres: 1.454	Verduras y horta- lizas amarillas	Cuartil S vs I	0,8* (nd)	Si	Si	Si
	142.857 muje- res: 463	Verduras y horta- lizas amarillas	Cuartil S vs I	1,4 (nd)	Si	Si	Si
Kromhout, 1987, Zutphen, Holanda	878 hombres: 63	Frutas	Cuartil S vs I	0,3* (0,2-0,7)	Si	Si	No
		Cítricos	Cuartil S vs I	0,5* (0,2-1,0)	Si	Si	No
Fraser y cols., 1991, California, EUA	34.198 ^c : 61	Frutas	Tercil S vs I	0,3* (0,1-0,7)	Si	Si	No
		Ensaladas de ver- duras	Tercil S vs I	0,7 (0,3-1,5)	Si	Si	No
		Verduras cocidas	Tercil S vs I	1,1 (0,4-2,9)	Si	Si	No
		Tomates	Tercil S vs I	1,2 (0,5-3,0)	Si	Si	No
		Frutas y hortalizas	Tercil S vs I	1,2 (0,7-2,1)	Si	Si	No
		Hortalizas	Tercil S vs I	1,4 (0,8-2,3)	Si	Si	No
Shibata y cols., 1992, California, EUA	11.580:94 hom- bres	Frutas	Tercil S vs I	1,0 (0,6-1,7)	Si	Si	No
		Hortalizas verdeos- curo	Tercil S vs I	1,2 (0,7-1,9)	Si	Si	No
		Frutas y hortalizas	Tercil S vs I	0,6 (0,3-1,0)	Si	Si	No
		Hortalizas	Tercil S vs I	0,6 (0,3-1,0)	Si	Si	No
	70 mujeres	Frutas	Tercil S vs I	0,7 (0,4-1,2)	Si	Si	No
		Hortalizas verdeos- curo	Tercil S vs I	0,6 (0,4-1,2)	Si	Si	No
		Frutas y hortalizas	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,9)	Si	Si	Si
		Hortalizas	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,9)	Si	Si	Si
Steinmetz y cols., 1993, Iowa, EUA	41.387 muje- res: 179	Frutas	Cuartil S vs I	0,8 (0,4-1,2)	Si	Si	Si
		Hortalizas de hoja verde	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,8)	Si	Si	Si
		Zanahoria	Tercil S vs I	0,7 (0,5-1,1)	Si	Si	Si
		Brócoli	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,3)	Si	Si	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	1,0 (0,6-1,6)	Si	Si	Si

* $p \leq 0,05$ para tendencia o comparación con el nivel de consumo inferior

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno más de los siguientes aspectos: residencia, tipo histológico, consumo de energía

^b Carcinoma escamoso y de células pequeñas

^c Adventistas del Séptimo Día

Nota: este cuadro incluye cualquier dato disponible en los artículos de los estudios originales sobre: hortalizas y frutas (combina-
dos), hortalizas (como grupo), frutas (como grupo), hortalizas crudas (como grupo), hortalizas crucíferas, hortalizas allium,

En todos los estudios de cohortes y de casos y con-
troles de cáncer de pulmón, las asociaciones de frutas
y hortalizas fueron apropiadamente ajustadas en fun-
ción del hábito de fumar (véanse los Cuadros 4.5.4 y
4.5.5). Esto reduce la posibilidad de observar una falsa
asociación protectora con el consumo de frutas y horta-
lizas como resultado de personas no fumadoras que
consumen más este tipo de alimentos que los fumado-
res, fenómeno documentado en varias poblaciones
(Morabia y Wynder, 1990; McPhillips y cols., 1994).

Un estudio reciente examinó la relación del consumo
de hortalizas y frutas con el pronóstico del cáncer y la

supervivencia, en mujeres que ya tenían cáncer de pul-
món: las que habían comido más hortalizas y frutas antes
del diagnóstico tuvieron períodos de supervivencia ma-
yores que las que comieron menos (Goodman y cols.,
1992).

En los estudios experimentales en que se incluyeron
aceites de naranja o limón en las dietas de ratas se ha
comprobado una reducción de más del 80% de tumo-
res pulmonares inducidos por NNK (Wattenberg y
Coccia, 1991). Otro estudio comprobó que la inclusión
de 10-40% de repollo en las dietas de ratas produce un
incremento de la actividad de la gutatión-S-transferasa

del tejido pulmonar, así como de otras enzimas que se cree participan en la desactivación o excreción de carcinógenos potenciales (Ansher y cols., 1986).

Siete estudios de cohortes y 17 de casos y controles casi todos concuerdan en que existe un efecto protector de las hortalizas y frutas contra el cáncer de pulmón. Las pruebas son más abundantes para las verduras y zanahorias.

Las pruebas de que las dietas con alto contenido en hortalizas y frutas disminuyen el riesgo de cáncer de pulmón son convincentes.

4.5.2.3 Leguminosas (legumbres)

El estudio de una cohorte de cáncer de pulmón realizado en Noruega notificó una disminución del riesgo con mayores consumos de frijoles (RR = 0,4; ns); no se encontró asociación para guisantes (Kvåle y cols., 1983).

Un estudio de casos y controles de cáncer de pulmón realizado en la provincia de Yunnan en China notificó una fuerte disminución del riesgo con el aumento del consumo de cuajada de frijoles (RP = 0,4, $p < 0,01$ para la tendencia por consumo mayor de 15,9 veces por mes frente a menos de 8,0) (Swanson y cols., 1992). Otro estudio realizado en Hong Kong informó un incremento del riesgo para leguminosas, pero una disminución para tofu y productos de la soja (RP = 1,7, ns y 0,3, 0,1-1,1, respectivamente) (Koo, 1988). Un estudio de casos y controles realizado en Hawái no mostró asociación material para el consumo de maní (para hombres, RP = 1,1; para mujeres, RP = 0,8, para más de 33 g/semana, frente a cero) (Goodman y cols., 1992).

Las pruebas que relacionan las leguminosas y el cáncer de pulmón son limitadas, inconsistentes e inespecíficas para cualquier tipo particular de leguminosa; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.5.2.4 Carnes, aves, pescados y huevos

Pescados

Solamente tres estudios epidemiológicos de cáncer de pulmón han examinado el consumo de pescado. (La grasa del pescado es la principal fuente de ácidos grasos omega-3.) El estudio de una cohorte realizado entre hombres en Noruega no informó asociación estadísticamente significativa entre el consumo de pescado y el riesgo de cáncer pulmonar (Kvåle y cols., 1983). Un estudio de casos y controles que se realizó en Hawái no comunicó asociación en hombres (RP = 1,2, 0,7-2,0), pero sugirió una disminución del riesgo entre mujeres con elevado consumo de pescado (RP = 0,5, 0,2-1,4) (Goodman y cols., 1992).

Un estudio ecológico internacional ha mostrado una débil correlación inversa entre el consumo de ácidos

grasos omega-3 que se encuentran en los pescados y la incidencia de cáncer pulmonar ($r = -0,3$; ns) (Hursting y cols., 1990).

Las pruebas que relacionan las dietas con elevado contenido en pescados y el riesgo de cáncer de pulmón son muy limitadas e inespecíficas para respaldar cualquier conclusión; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.5.2.5 Café, te y otras bebidas

Café

Al menos tres estudios de cohortes han examinado la relación entre la ingestión de café y el cáncer de pulmón. El estudio de una cohorte de hombres japoneses que viven en Hawái, en el que participaron 110 casos de cáncer de pulmón, observó un aumento del riesgo con consumos superiores de café que se hizo más débil cuando se hicieron ajustes en función del consumo de cigarrillos (RP = 1,4 para cinco o más tazas al día; $p = 0,19$ para la tendencia) (Nomura y cols., 1986). En otro estudio de una cohorte de hombres de los Estados Unidos, que incluyó 219 muertes por cáncer de pulmón luego de 20 años de seguimiento, se observaron promedios superiores de mortalidad por cáncer pulmonar en los que habían consumido más café (ajustados en función del hábito de fumar RR = 2,4, 1,4-4,2, para más de seis tazas por día, comparado con menos de tres). Esta asociación se encontró casi exclusivamente para fumadores habituales de cigarrillos y no se observó entre ex fumadores o no fumadores; lo que es consistente con la posibilidad de error residual por el hábito de fumar (Chow y cols., 1992). Un tercer estudio entre hombres noruegos no informó asociación, luego de ser ajustado en función del consumo de cigarrillos (Jacobsen y cols., 1986).

Un estudio de casos y controles de cáncer pulmonar realizado en Nueva York (Estados Unidos) no comunicó asociación sustancial para el consumo regular de café; la ingestión de café descafeinado se asoció a un riesgo inferior que fue estadísticamente significativo, por ello, los autores piensan que sería indicativo de un modo de vida más saludable entre los controles (Mettlin, 1989).

Los datos que relacionan el consumo de café con el cáncer de pulmón son limitados; dos de cuatro estudios epidemiológicos analíticos han mostrado aumentos de leves a elevados en el riesgo con consumos superiores, luego del ser ajustado en función del hábito de fumar, aunque aún existe la posibilidad de confusión residual por tabaquismo.

Las pruebas que relacionan altos consumos de café y el riesgo de cáncer de pulmón son demasiado limitadas para apoyar cualquier conclusión; no es posible establecer ninguna conclusión.

CUADRO 4.5.5 CONSUMO DE FRUTAS Y HORTALIZAS Y RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN (CUANTILES SU PERIORES VS INFERIORES)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
McLennan 1977, Singapur	233	Índice de hortalizas	Índice S vs I	0,4 (0,3-0,7)	Si	Si	Si
Mettlin, 1979, Buffalo, EUA	292 hombres	Zanahoria	Mitad S vs I	0,5* (nd)	Si	Si	Si
Ziegler y cols., 1986, Nueva Jersey, EUA	763 hombres	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,7* (0,5-1,0)	Si	Si	Si
		Verduras	Cuartil S vs I	0,7* (nd)	Si	Si	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	1,0 (nd)	Si	Si	Si
Pisani y cols., 1986, Lombardía Italia	417	Zanahoria	Cuartil S vs I	0,3* (0,2-0,6)	Si	Si	Si
		Hortalizas de hoja verde	Cuartil S vs I	0,8 (nd)	Si	Si	Si
Bond y cols., 1987 Texas, EUA	308 hombres	Tomates	Septil S vs I	0,4* (0,1-1,3)	Si	Si	Si
		Verduras	Septil S vs I	0,5 (0,2-1,3)	Si	Si	Si
		Crucíferas	Septil S vs I	0,3* (0,0-3,3)	Si	Si	Si
		Zanahoria	Septil S vs I	0,3* (0,1-1,2)	Si	Si	Si
Koo, 1988, Hong Kong	88 mujeres ^b	Crucíferas	Tercil S vs I	0,8 (nd) ^c	Si	Si	Si
		Hortalizas frescas de hoja verde	Tercil S vs I	0,3 (0,1-1,0)	Si	Si	Si
		Zanahoria	Tercil S vs I	0,1 (0,0-1,4)	Si	Si	Si
		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Si	Si	Si
Fontham y cols., 1988, Louisiana, EUA	1.253	Frutas	Tercil S vs I	0,7* (0,5-0,9)	Si	Si	Si
		Hortalizas	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,0)	Si	Si	Si
		Frutas y hortalizas	Tercil S vs I	0,7* (0,5-0,9)	Si	Si	Si
		Zanahoria	Tercil S vs I	0,6 (0,5-0,7)	Si	Si	Si
		Brócoli	Tercil S vs I	0,6 (0,5-0,8)	Si	Si	Si
Le Marchand y cols., 1989, Hawai, EUA	230 hombres	Zanahoria	Cuartil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
		Verduras verde os- curo	Cuartil S vs I	0,5* (nd)	Si	Si	Si
		Crucíferas	Cuartil S vs I	0,5* (nd)	Si	Si	Si
		Hortalizas	Cuartil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
	102 mujeres	Zanahoria	Cuartil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	0,3* (nd)	Si	Si	Si
		Verduras verde os- curo	Cuartil S vs I	0,3* (nd)	Si	Si	Si
		Crucíferas	Cuartil S vs I	0,2* (nd)	Si	Si	Si
		Hortalizas	Cuartil S vs I	0,1* (nd)	Si	Si	Si
Mettlin, 1989, Buffalo, EUA	569	Zanahoria cruda	Cuartil S vs I	0,4 (0,3-0,7)	Si	Si	Si
		Brócoli crudo	Cuartil S vs I	0,3 (0,2-0,6)	Si	Si	Si
		Espinacas	Cuartil S vs I	0,6 (0,4-1,0)	Si	Si	Si
Jain y cols., 1990, Toronto, Canadá	839	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,6* (0,4-0,9)	Si	Si	No
		Frutas	Cuartil S vs I	1,1 (nd)	Si	Si	No
Kalandidi y cols., 1990, Atenas, Grecia	160 mujeres ^b	Hortalizas	Cuartil S vs I	1,1 (0,4-2,7)	Si	Si	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	0,3* (0,1-0,9)	Si	Si	Si
Harris y cols., 1991 Oxford, Reino Unido	96 hombres	Zanahoria	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si	No
		Tomates	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si	No
		Verduras	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Si	Si	No
		Hortalizas y frutas ^d	Tercil S vs I	0,5 (nd)	Si	Si	No
Swanson y cols., China	425 hombres	Verduras de hoja verde oscuras	Cuartil S vs I	0,4* (nd)	Si	Si	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	0,7 (nd)	Si	Si	Si
		Cualquier fruta fresca	Cuartil S vs I	0,9 (nd)	Si	Si	Si
Candelora y cols., 1992, Florida, EUA	124 mujeres ^b	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,2* (0,1-0,5)	Si	Si	Si
		Verduras y hortalizas amarillas	Cuartil S vs I	0,4* (0,2-0,7)	Si	Si	Si
		Zanahoria	Mitad S vs I	0,4 (0,2-0,6)	Si	Si	Si
		Tomates	Mitad S vs I	0,7 (0,4-1,0)	Si	Si	Si
		Frutas	Cuartil S vs I	0,6* (0,3-1,1)	Si	Si	Si
		Cítricos	Cuartil S vs I	0,6 (0,3-1,1)	Si	Si	Si
Gao, 1993, Tokai, Japón		Hortalizas crudas	Diariamente vs casi nunca/algunas veces	0,6 (0,4-1,0)		Si	
		Verduras	Diariamente vs casi nunca/algunas veces	0,4 (0,3-0,7)		Si	
		Coles	£3/semana vs casi nunca	0,4 (0,2-0,9)		Si	
		Frutas	Diariamente vs casi nunca/algunas veces	0,5 (0,3-0,7)		Si	

CUADRO 4.5.5 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN (CUANTILES SU PERIORES VS INFERIORES)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Dorgan y cols., 1993, Nueva Jersey, EUA Mayne y cols., 1994, Nueva York, EUA	1,951 ^e 413 ^b	Hortalizas	Tercil S vs I	0,7* (0,6-0,9)	Si	Si	Si
		Frutas	Tercil S vs I	0,9 (0,7-1,1)	Si	Si	Si
		Tomates	Cuartil S vs I	0,8(nd)	Si	Si	Si
		Verduras	Cuartil S vs I	0,4*(nd) ^f	Si	Si	Si
		Frutas frescas	Cuartil S vs I	0,4*(nd) ^f	Si	Si	Si
		Hortalizas crudas	nd	0,6 (0,4-1,0)	Si	Si	Si

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparación con el nivel de consumo inferior

nd: no disponible

^a Ajustadas también en función de una o más de las siguientes variables: educación, suplementos vitamínicos, nacidos vivos, estado socioeconómico, dialecto, residencia, raza, grupo étnico, ingreso, estado del entrevistado, ingestión de colesterol, lugar de estudios, calorías totales, ocupación, fase del estudio, religión, índice de masa corporal, consumo total de energía, entrevistador

^b Nunca ha fumado

^c Adenocarcinoma más carcinoma de células grandes

^d Rico en carotenos

^e Incluye entrevistado sustituto

^f IC incluye 1,0

Nota: este cuadro incluye cualquier dato disponible del artículo del estudio original sobre: hortalizas más frutas (combinadas), hortalizas (como grupo), frutas (como grupo), hortalizas crudas (como grupo), crucíferas, hortalizas allium, verduras, cítricos, zanahorias o tomates. Cualquier dato sobre otras hortalizas o frutas no se seleccionaron para el cuadro.