

4.7 Páncreas

El cáncer de páncreas es relativamente poco común. Se ha estimado que en 1996 se produjeron 200.000 casos, lo que constituye el 2% de los nuevos casos de cáncer.

En general, los promedios de este cáncer son mayores en sociedades económicamente desarrolladas. El cáncer pancreático casi siempre es mortal.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Las dietas con alto contenido de hortalizas y frutas probablemente protejan contra el cáncer pancreático.

El panel señala que las fibras y la vitamina C, en la forma en que se encuentran en los alimentos de origen vegetal, posiblemente también sean protectoras, y que las dietas que contienen cantidades sustanciales de carnes rojas y colesterol posiblemente incrementen el riesgo.

El alcohol y el consumo regular de café probablemente no afecten al riesgo de este cáncer.

Una causa no alimentaria establecida del cáncer pancreático es el hábito de fumar.

El medio alimentario más efectivo para prevenir el cáncer pancreático es el consumo de dietas ricas en hortalizas y frutas y, posiblemente, solo el consumo ocasional de carnes rojas.

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER PANCREÁTICO

A juicio del panel, los constituyentes alimentarios y factores relacionados, los alimentos y bebidas, y los métodos de procesamiento de alimentos enumerados en este cuadro modifican el riesgo de cáncer pancreático, o no tienen relación con este. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente			
Probable	Hortalizas y frutas	Alcohol Café	
Posible	Polisacáridos sin almidón/fibra Vitamina C	Masa corporal elevada Té	Consumo elevado de energía Colesterol Carnes
Insuficiente			Azúcar Huevos Carnes y pescados curados y ahumados

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

INTRODUCCIÓN

El páncreas está formado por dos entidades funcionalmente separadas: la porción endocrina, que produce insulina y glucagón, y la exocrina, que produce enzimas como la tripsina, la quimiotripsina, la amilasa y la lipasa (Rutter, 1980; Go y cols., 1986).

El cáncer pancreático se encuentra entre los cánceres más rápidamente mortales y su presentación y curso clínico suelen estar marcados por dolor severo. Promedios de supervivencia de un año son menores del 20% y la supervivencia a los cinco años esencialmente es nula (Asociación Estadounidense contra el Cáncer, 1993; EUA DHHS, 1990). No hay medios efectivos de realizar un tamizaje para obtener un diagnóstico temprano. En este capítulo, el cáncer pancreático se considera sinónimo de adenocarcinoma del páncreas exocrino; los tumores endocrinos son raros. Más de

RECUADRO 4.7.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y CÁNCER PANCREÁTICO

El siguiente factor no alimentarios aumenta el riesgo de cáncer de estómago:

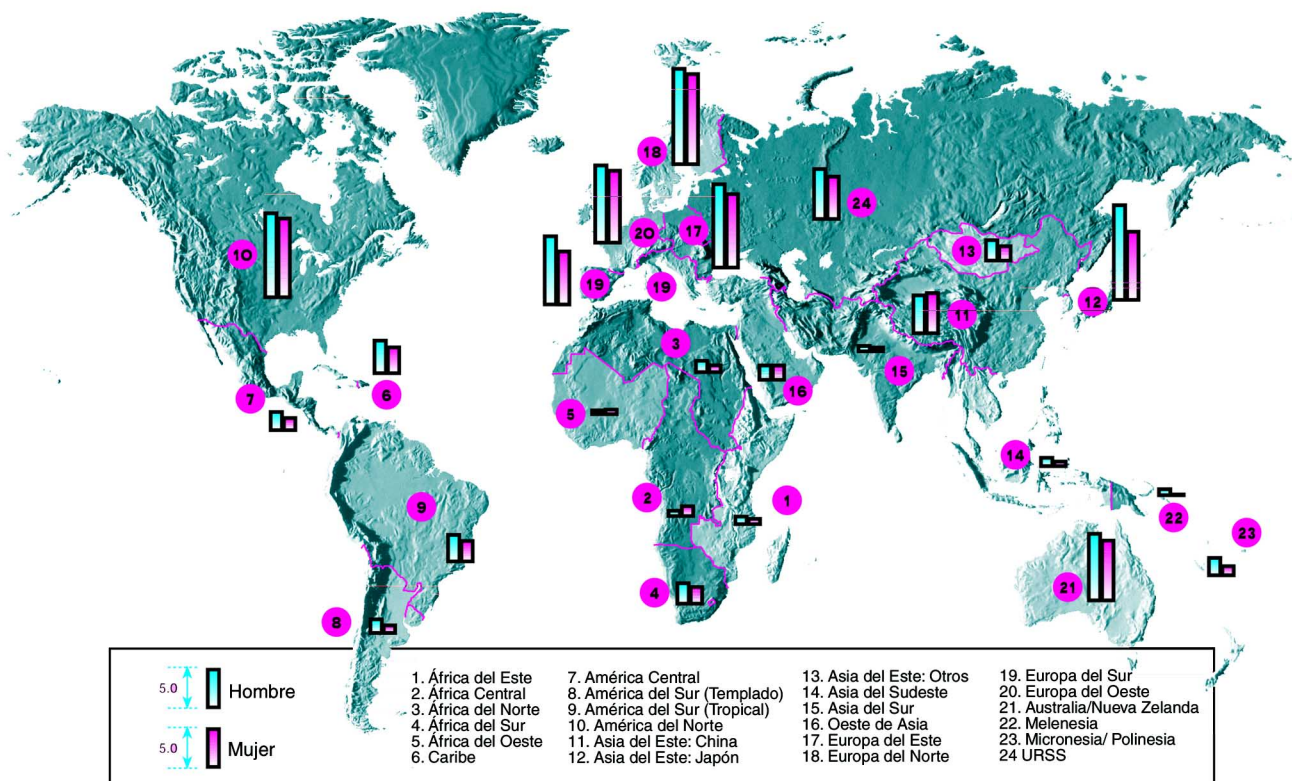
- Hábito de fumar tabaco

dos tercios de los tumores exocrinos ocurren en la cabeza del páncreas. (Howard y Jordan, 1977; Cubilla y Fitzgerald, 1978b; Mack y Paganini-Hill, 1981; Sener y cols., 1991).

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de páncreas es el decimotercer cáncer más común en el mundo. En 1996, se estima que se diagnosticaron 200.000 nuevos casos en todo el mundo

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



(OMS, 1997), lo que constituye cerca del 2% de todos los nuevos cánceres.

Existe variación geográfica sustancial en la incidencia del cáncer pancreático, con las mayores tasas en los Estados Unidos (particularmente entre estadounidenses de origen africano) y poblaciones similares occidentales (Riboli y cols., 1992). Las tasas inferiores se registran por lo general en África y en algunos países asiáticos, aunque el Japón, que ha visto un aumento sustancial en las tasas en décadas recientes, presenta ahora valores similares a los que se observan en los Estados Unidos.

Los hombres tienen, aproximadamente, una tasa de incidencia ajustada en función de la edad un tercio mayor que las mujeres (Parkin y cols., 1993).

Se observan tasas mayores de mortalidad (Aoki y cols., 1992) en el norte de Europa, incluida Gran Bretaña, y en países poblados por migraciones provenientes de esas zonas. Las tasas correspondientes en Europa central y del sur generalmente son inferiores. Las tasas de mortalidad en el Japón ahora son similares a las de los países occidentales (Aoki y cols., 1992).

Las tasas de supervivencia para el cáncer pancreático están entre las peores. La supervivencia media es de alrededor de tres meses (Axtell y cols., 1976; Arnar y cols., 1991; Riela y cols., 1992). La mayoría de los casos (quizás 75-85%) se presenta con la enfermedad relativamente avanzada y con tumores irresecables. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer pancreático se estimó en 196.000 personas, 2,8% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGÉNESIS

El páncreas está, por supuesto, íntimamente relacionado con la digestión y la absorción, por lo que es razonable considerar a la dieta entre los posibles factores causales del carcinoma pancreático (Willett y MacMahon, 1984a,b; Longnecker, 1990; Andersen y cols., 1996). Sin embargo, a diferencia de cualquier otra parte del tracto gastrointestinal, el páncreas nunca está expuesto, ni directa (boca o ano) ni indirectamente (a través del hígado), a alimentos ingeridos o absorbidos. De acuerdo con lo planteado, los efectos de la dieta sobre la carcinogénesis en el páncreas son a través de cambios en el medio metabólico interno de este órgano, la exposición de agentes llevados por la sangre o, más probablemente, ambos.

Parece probable que las mutaciones en los protooncogenes celulares y los genes supresores de tumores sean de importancia para la carcinogénesis pancreática. Numerosos elementos de pruebas sugieren que las

mutaciones *K-ras* son un evento temprano e importante (Alomoquera y cols., 1988; Bos, 1989, 1990; Nagata y cols., 1990; Shibata y cols., 1990; Tada y cols., 1990). Ejemplos de estas pruebas incluyen la alta proporción de tumores malignos con mutaciones en *K-ras*; la presencia de la mutación en algunas lesiones preinvasoras; la presencia de la mutación tanto en focos primarios como secundarios, y la notificada amplificación del oncogén en algunos tumores malignos (Yamada y cols., 1986; Parsa y cols., 1988; Lemoine y cols., 1992b) y líneas celulares (Hirai y cols., 1985). El papel de la dieta en este proceso no está establecido, pero hay algunos carcinógenos, entre ellos las aminas aromáticas y heterocíclicas (provenientes de la dieta y del humo del cigarrillo) y algunos tipos de daños conocidos del ADN (en particular el daño oxidativo), que podrían producir tales mutaciones.

CONCLUSIONES DE OTROS INFORMES

Informes previos realizados por expertos, como el de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), y el informe posterior, *Diet and Health* (NAS, 1989), fueron algo más ambivalentes en su evaluación de las pruebas relacionadas con factores alimentarios específicos que lo que se acepta generalmente hoy en día; esto refleja la disponibilidad, luego de la publicación de estos informes, de estudios más importantes.

REVISIÓN

4.7.1 CONSTITUYENTES ALIMENTARIOS

Hay una prevención referida a los estudios de casos y controles sobre dieta y cáncer que concierne más al cáncer de páncreas que a otras localizaciones de cáncer comúnmente estudiadas. La tasa muy elevada de casos precozmente mortales de cáncer pancreático dificulta identificar y entrevistar a todos los pacientes antes de que estén moribundos o mueran por su enfermedad. De acuerdo con esto, los investigadores están forzados a aceptar promedios bajos de respuesta o a confiar en fuentes de datos representativas, como son las entrevistas con los cónyuges, las cuales pueden ser una fuente menos confiable de información alimentaria. Algunos estudios han realizado análisis estratificados, tanto incluyendo como excluyendo casos en los que se utilizaron representantes para responder. La mayoría de los estudios que han recurrido a estos representantes para una parte de los casos los han utilizado en igual proporción para los controles.

4.7.1.1 Energía y factores relacionados

Consumo de energía

Un gran estudio de colaboración de casos y controles del cáncer pancreático, en el que participaron 802 casos de cinco estudios realizados en Australia, Canadá, los Países Bajos y Polonia, y que se llevó a cabo bajo los auspicios de los Programas del IARC (Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer) y SEARCH (Vigilancia de Aspectos Ambientales relacionados con el Cáncer Humano), notificó un gran incremento dosis-respuesta en el riesgo al aumentarse el consumo total de energía (ajustado en función del hábito de fumar, RP de 1,2, 1,2, 2,0 y 2,1 (1,5-2,9; $p < 0,0001$ para la tendencia) para quintiles crecientes de consumo (Howe y cols., 1992). La asociación se observó tanto en hombres como en mujeres dentro de los grupos en los que respondían los pacientes o sus representantes, y fue en general consistente en los cinco estudios individuales. La asociación parece ser atribuible casi por completo a un aumento del riesgo con mayor consumo de carbohidratos. En este estudio, como en otros (véase Howe y Burch, 1996), no hubo asociación evidente entre el riesgo de cáncer pancreático y la masa corporal, de modo que cualquier exceso en el consumo de energía en los casos indicaría necesariamente mayor actividad física, mayor consumo metabólico o una notificación mayor del consumo de energía por los casos, al compararlos con los controles. En cualquier caso, como resultado de esta asociación con el consumo total de energía se desprende que un ajuste apropiado en función del consumo de energía es importante para la interpretación de los resultados sobre nutrientes específicos.

Los experimentos en animales han demostrado que la restricción de energía disminuye la incidencia de tumores pancreáticos aun en los inducidos experimentalmente con potentes carcinógenos pancreáticos (Tannenbaum, 1959; Roebuck y cols., 1981a; Pariza, 1987). Esto es cierto para cánceres experimentales producidos en animales en muchas otras localizaciones.

Las dietas con alto contenido de energía posiblemente aumenten el riesgo de cáncer de páncreas.

Masa corporal elevada

Un estudio prospectivo en el que participó una cohorte de personas que había sido objeto de seguimiento en la zona de San Francisco entre 1945 y 1972, y de actualización para la incidencia de cáncer, no demostró asociaciones fuertes entre el índice de masa corporal (IMC) o la medición del pliegue cutáneo subescapular y el cáncer de páncreas, con riesgos relativos ajustados en función del hábito de fumar de 1,02 (1,00-1,04) por unidad

de incremento (kg/m^2) y 1,12 (0,98-1,28 por pulgada, respectivamente (Friedman y Van den Eeden, 1993).

Al menos cuatro estudios de casos y controles han examinado el IMC en relación con el cáncer pancreático; ninguno ha encontrado asociación. En dos estudios que notificaron las estimaciones de riesgo, las razones de posibilidades oscilaron entre 0,8 y 1,1 (todas ns) para los IMC mayores (Ghadirian y cols., 1991; Lyon y cols., 1993); los otros dos no informaron grandes diferencias en el promedio o la mediana de los IMC entre casos y controles (Howe y cols., 1990; Zatonski y cols., 1991).

Sobre la base de estos hallazgos limitados pero consistentes, la masa corporal elevada posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer pancreático.

4.7.1.2 Carbohidratos

Carbohidrato total

Al menos siete estudios de casos y controles han examinado la relación entre consumo de carbohidratos y cáncer de páncreas. Cinco de ellos fueron parte del estudio de colaboración SEARCH, mencionado anteriormente, en el cual se notificó un aumento del riesgo con el incremento del consumo de carbohidratos, con una razón de posibilidades global ajustada en función del consumo de energía y el hábito de fumar de 1,7 (1,3-2,4) ($p < 0,01$ para la tendencia) para los cuartiles superiores comparados con los inferiores; este análisis mostró una relación dosis-respuesta estable, con razones de posibilidades de 1,0, 1,2, 1,4 y 1,7 para los cuatro cuartiles crecientes (Howe y cols., 1992; Howe y Burch, 1996). Los resultados para carbohidratos fueron por lo general consistentes en los cinco estudios: cuatro notificaron asociaciones en el sentido del aumento del riesgo, aunque solo en dos la asociación fue estadísticamente significativa. En el análisis combinado de SEARCH la asociación con el consumo de carbohidratos parece elevarse, tanto a partir de azúcares simples como de carbohidratos complejos, con razones de posibilidades de 2,8 (1,2-6,3) y 2,0 (0,95-4,3), respectivamente, para los quintiles mayores comparados con los menores.

Dos estudios de casos y controles realizados en Francia y Grecia, no incluidos en el análisis combinado SEARCH, no han probado un aumento del riesgo con el consumo más elevado de carbohidratos, con razones de posibilidades de 0,8 (0,6-4,1, ajustadas en función del consumo total de grasas) o 0,7 (0,4-1,1; $p = 0,09$ para la tendencia, ajustado en función del consumo total de energía), respectivamente, por 83 g de aumento en el consumo diario (véase Howe y Burch, 1996).

Cierto número de estudios de casos y controles han informado un aumento del riesgo con alimentos ricos en carbohidratos, tales como panes y cereales, pan blanco y azúcar refinada. Por otra parte, algunos estudios han notificado una disminución del riesgo asociado al consumo de pan integral. Los resultados de estos estudios generalmente no fueron ajustados en función del consumo total de energía, lo que limita su posibilidad de ser interpretados (véase debajo las secciones sobre azúcar y la sección 4.7.2.1 sobre cereales y cereales integrales).

No se ha propuesto un mecanismo biológico específico para el efecto del consumo de carbohidratos sobre el riesgo de cáncer pancreático. Se ha postulado que los cambios alimentarios resultantes del desarrollo del cáncer pancreático podrían llevar a un aumento de la proporción de carbohidratos en la dieta, aunque esto es especulativo (véase Howe y Burch, 1996).

Aunque algunos estudios epidemiológicos corroboran que el aumento del consumo de carbohidratos, en particular de las variedades típicas de las sociedades occidentales, podría asociarse con un incremento del riesgo de cáncer pancreático, estos datos no son totalmente consistentes y falta un mecanismo biológico específico. El panel ha decidido no establecer ninguna conclusión sobre los carbohidratos como un todo, como resultado de las características totalmente diferentes de los distintos tipos de carbohidratos. Se establecen conclusiones individuales en las secciones siguientes sobre almidón, fibra y azúcar.

Almidón

Un estudio de casos y controles realizado en Australia notificó una débil asociación protectora con el consumo de carbohidratos complejos (RP = 0,7, 0,4-1,5, ajustada en función del consumo total de energía, para el cuartil superior) (Baghurst y cols., 1991). Otro estudio realizado en los Países Bajos no encontró asociación estadísticamente significativa con consumos superiores de polisacáridos (RP ajustadas en función de la energía = 2,0 para mujeres y 0,7 para hombres) (Bueno de Mesquita y cols., 1990).

Algunos estudios han informado un aumento del riesgo de cáncer pancreático con consumos elevados de alimentos ricos en almidón, tales como los panes y cereales, aunque algunos han encontrado asociaciones protectoras para los panes integrales. (Véase la sección 4.7.2.1 sobre cereales.)

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

Polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria

Seis estudios de casos y controles de cáncer pancreático han investigado la relación con el consumo de fibras. Cinco de ellos demuestran asociaciones protectoras de moderadas a potentes, con razones de posibilidades ajustadas en función de la energía que oscilaron entre 0,3 y 0,5 para los cuartiles superiores de consumo; la asociación fue estadísticamente significativa en tres estudios (véase Howe y Burch, 1996). El análisis combinado de los cinco estudios de casos y controles de SEARCH mostró una disminución estable del riesgo con el aumento del consumo de fibras (ajustadas en función de la energía y el hábito de fumar, RP = 1,0, 0,7, 0,6 y 0,4; 0,3-0,6; $p < 0,01$ para la tendencia, para cuartiles en aumento) (Howe y Burch, 1996). Esta asociación es independiente de la asociación protectora con el consumo de vitamina C. En la revisión realizada en 1996 por Howe y Burch se consideró que esta asociación con las fibras estaba entre las asociaciones alimentarias de mayor consistencia para el cáncer pancreático, junto con las asociaciones protectoras de las hortalizas y frutas y de la vitamina C. Debe señalarse que el término “fibras” se refiere, en la mayoría de los estudios, a polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria y que el nivel de consumo son los observados, en general, en las sociedades occidentales.

Como se examina en la sección 4.7.2.3, algunos estudios han demostrado una disminución del riesgo de cáncer pancreático con un consumo elevado de hortalizas y frutas; el panel ha concluido que a mayor consumo de hortalizas y frutas probablemente disminuya el riesgo de cáncer pancreático. Por tanto, no está claro si la fibra está actuando simplemente como marcador para tales alimentos o si en realidad es específicamente responsable de la disminución del riesgo. Por supuesto otros alimentos, principalmente cereales y legumbres, también aportan fibras alimentarias.

Las dietas con alto contenido de polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer pancreático.

Azúcar

El cáncer pancreático se ha asociado con el consumo de azúcar refinada o simple, o de la sacarosa en dos de cuatro estudios de casos y controles, con razones de posibilidades de 2,2 (1,1-4,6; $p < 0,01$ para la tendencia), 2,0 (1,2-3,1), 1,2 (0,6-2,1) y 1,0 (0,8-1,3), respectivamente, para consumos elevados (Raymond y cols., 1987; Bueno de Mesquita y cols., 1990; Baghurst y cols., 1991; Kalapothaki y cols., 1993). Otro estudio notificó un incremento del riesgo con el consumo elevado de azúcar añadida, sobre todo para mujeres; (RP

ajustadas en función del hábito de fumar = 3,7, 1,5-9,1 para mujeres y 1,3, 0,6-2,5 para hombres) (Lyon y cols., 1993).

En un estudio ecológico internacional, el consumo de azúcar fue la variable ambiental que más se correlacionó con la mortalidad por cáncer pancreático en mujeres ($r = 0,6$; $p < 0,01$) (Armstrong y Doll, 1975).

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido de azúcar pueden aumentar el riesgo de cáncer pancreático, pero hasta el momento son insuficientes.

4.7.1.3 Grasas y colesterol

Grasa total

Una revisión realizada en 1996 por Howe y Burch analizó ocho estudios de casos y controles de cáncer pancreático que habían notificado resultados sobre el consumo total de grasas; estos se realizaron en Australia, Canadá, los Países Bajos, Polonia, Francia, Estados Unidos y Grecia. Tres de ellos observaron fuertes disminuciones, estadísticamente significativas, del riesgo con los mayores consumos ($RP = 0,3-0,4$ para el cuartil superior de consumo); en otro, se observó una disminución menor del riesgo ($RP = 0,7$; $0,4-1,2$). Dos estudios no informaron asociación ($RP = 0,9$ y $1,1$ para el cuartil de consumo superior). Los dos restantes notificaron aumentos potentes del riesgo, estadísticamente significativos ($RP = 3,2$ para el cuartil superior y $12,9$ para un incremento de 30 g/día, respectivamente). En ambos estudios, los intervalos de confianza del 95% fueron muy amplios. La última observación proviene de un estudio francés en el que participaron solo 69 casos. Todos los estudios, excepto el último, fueron ajustados en función del consumo total de energía, en tanto el último fue ajustado en función del consumo de carbohidratos solamente. El control de la energía total es crítico para la interpretación de los resultados sobre la grasa total, dado el aumento del riesgo con mayores consumos de energía que han notificado la mayoría de los estudios (véase sección 4.7.1.1 sobre el consumo de energía).

Cinco de estos ocho estudios de casos y controles se incluyeron en el programa de colaboración SEARCH, descrito en la sección 4.7.1.1, en el que se comunicó una razón de posibilidades ajustada en forma combinada en función de la energía y el hábito de fumar, de $0,8$ ($0,6-1,04$, ns; prueba para la tendencia) para los cuartiles superiores frente a los inferiores de consumo de grasas a partir de un análisis que incluyó a 802 casos (Howe y Burch, 1996).

La hipótesis de que el consumo de grasas, en particular la grasa saturada o grasa animal, podría estar asociado con un aumento del riesgo de cáncer pancreático

fue postulada primariamente por los datos de correlación internacional que indican que las tasas de este cáncer son altas en países con consumo elevado de grasa saturada o grasa animal (Lea, 1967; Segi y Kurihara, 1972; Ghadirian y cols., 1991d). Por otra parte, Howe y Burch (1996), utilizando cuidadosamente los datos y métodos desarrollados por Prentice y Sheppard (1990), solo estimaron una débil correlación internacional entre el consumo total de grasas y el cáncer pancreático ($r = 0,22$, ns; para hombres).

Aunque los datos ecológicos han demostrado que las poblaciones con elevado consumo de grasas generalmente ostentan tasas elevadas de cáncer pancreático, las pruebas de casos y controles están muy mezcladas y no permiten comprobar un aumento del riesgo con consumos elevados.

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

Grasas saturadas o grasa animal

Siete estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado la asociación con las grasas saturadas. Tres de ellos notificaron una disminución estadísticamente significativa (o límite) del riesgo con consumos elevados de grasas saturadas, con riesgos relativos de $0,3$ ($0,1-0,8$), $0,3$ ($0,1-1,0$) y $0,2$ ($0,1-0,7$) para consumos en los cuartiles superiores (Bueno de Mesquita y cols., 1990, 1991; Baghurst y cols., 1991; Zatonski y cols., 1991; véase también Howe y Burch, 1996); debe notarse que los intervalos de confianza del 95% fueron amplios. En tres estudios no fue evidente una asociación sustancial, con razones de posibilidades, no significativas estadísticamente, que oscilaban entre $1,0$ y $1,4$ para los consumos superiores (Howe y cols., 1990; Farrow y Davis, 1990; Kalaphothaki y cols., 1993; véase también Howe y Burch, 1996). En el estudio restante se observó un aumento estadísticamente no significativo en el riesgo para los cuartiles de consumo superiores ($RP = 1,9$, $0,8-4,6$) (Ghadirian y cols., 1991). En seis de estos siete estudios, la asociación para el consumo de grasas saturadas fue ajustada en función del consumo total de energía o consumo de energía de otro origen.

Se calculó una razón de posibilidades ajustada conjuntamente en función de la energía y el hábito de fumar de $0,8$ ($0,6-1,2$) para el cuartil superior de consumo de grasas saturadas sobre la base de los cinco estudios de casos y controles en el Programa SEARCH.

Utilizando cuidadosamente los datos y métodos desarrollados por Prentice y Sheppard (1990), Howe y Burch (1996) calcularon una moderada correlación entre el consumo de grasas saturadas y el cáncer pancreático ($r = 0,41$, $p = 0,09$; para hombres).

Los estudios con animales han demostrado un aumento de las lesiones preneoplásicas inducidas químicamente con una dieta alta en grasas saturadas (20% de manteca por peso) (Woutersen y van Garderen-Hoetmer, 1988a,b). La importancia de estos hallazgos para el ser humano aún no está clara.

La grasa animal y las grasas saturadas están íntimamente relacionadas en los alimentos y en los hábitos alimentarios con la carne y con el colesterol de la dieta. Cierta número de estudios epidemiológicos han aportado pruebas acerca del aumento del riesgo de cáncer pancreático con mayor consumo de carnes; el panel ha concluido que consumos elevados de carnes posiblemente aumenten el riesgo de cáncer pancreático (véase la sección 4.7.2.6 sobre Carnes). El colesterol podría también ser responsable de cualquier aumento del riesgo con el consumo de carnes y alimentos de origen animal; el panel ha concluido que consumos elevados de colesterol posiblemente aumenten el riesgo de cáncer pancreático (véase más adelante la sección sobre Colesterol).

En resumen, las pruebas epidemiológicas que relacionan a las dietas ricas en grasas saturadas o grasa animal con el riesgo de cáncer pancreático son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Grasas monoinsaturadas

Cinco estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado el consumo de grasas monoinsaturadas. Un estudio realizado en Polonia encontró una fuerte disminución del riesgo con mayores consumos ($RP = 0,1$, $0,03-0,6$; $p = 0,02$ para la tendencia, para el cuartil superior); esta razón de posibilidades se ajustó en función del hábito de fumar y el consumo de energía proveniente de otras fuentes (Zatonski y cols., 1991). En un estudio realizado en los Países Bajos, se sugirió una disminución del riesgo en hombres, pero no en mujeres, con razones de posibilidades ajustadas en función de la energía y el hábito de fumar de $0,4$ ($0,1-1,4$) y $0,9$ ($0,3-2,9$), respectivamente, para los quintiles superiores de consumo (Bueno de Mesquita y cols., 1990). Los otros tres estudios no notificaron asociaciones materiales, con razones de posibilidades que oscilaron entre $1,0$ y $1,4$ (ns) para los consumos superiores; en cada uno de estos estudios se efectuaron ajustes en función del hábito de fumar, y en dos, en función del

consumo total de energía (Howe y cols., 1990; Baghurst y cols., 1991; Kalapothaki y cols., 1993).

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

Grasa poliinsaturada/vegetal (hortalizas)

El consumo de grasas poliinsaturadas se ha examinado en seis estudios de casos y controles de cáncer pancreático. Dos de ellos, realizados en Australia y Polonia, han notificado una importante disminución del riesgo con consumos elevados, luego de controlarse en función del hábito de fumar y del consumo de energía; las razones de posibilidades de estos estudios fueron $0,4$ ($0,2-0,9$; ns para tendencia) y $0,2$ ($0,06-0,6$; $p = 0,06$ para tendencia), respectivamente (Baghurst y cols., 1991; Zatonski y cols., 1993). Ninguno de los cuatro estudios restantes encontró asociación estadísticamente significativa, con razones de posibilidades que oscilaron entre $0,7$ y $1,4$ para los niveles de consumo superiores (Bueno de Mesquita y cols., 1990; Farrow y Davis, 1990; Howe y cols., 1990; Kalapothaki y cols., 1993). Un estudio realizado en los Estados Unidos sugirió asociación protectora para el ácido linoleico ($RP = 0,6$, $0,3-1,2$; para el cuartil superior), pero no hubo asociación para las grasas poliinsaturadas en general (Farrow y Davis, 1990).

Varios estudios realizados en animales han indicado que las dietas con alto contenido de grasas insaturadas, por ejemplo, 20% de grasas insaturadas por peso, aumentan la incidencia de tumores pancreáticos inducidos por varios métodos experimentales, entre los que se incluyen nitrosaminas muy carcinogénicas que están presentes en el tabaco (Birt y cols., 1981; Roebuck y cols., 1981a, 1981b; O'Connor y cols., 1989; Roebuck, 1992; Hoffmann y cols., 1993). Un estudio mostró que el ácido linoleico debe ser una porción mínima de la dieta, 4-8% por peso, para producir los efectos estimulantes de las grasas insaturadas en los cánceres pancreáticos inducidos por azaserina en ratas (Roebuck y cols., 1985). La importancia de estos estudios para los seres humanos no está clara aún.

Las pruebas que relacionan las dietas ricas en grasas poliinsaturadas con el riesgo de cáncer pancreático son limitadas e inconsistentes. Estudios epidemiológicos han indicado tanto disminución del riesgo como no relación; los estudios en animales sugieren un aumento del riesgo; no es posible establecer ninguna conclusión.

Ácidos grasos omega-3

En un estudio de casos y controles no se notificó asociación entre el consumo de ácidos grasos omega-3 y el riesgo de cáncer pancreático (Farrow y Davis, 1990).

Al menos un estudio en animales ha comprobado el efecto inhibitor de una dieta con alto contenido en ácidos grasos omega-3 (20% de aceite de pescado por peso) en lesiones pancreáticas preneoplásicas inducidas químicamente (O'Connor y cols., 1989). Esto contrasta con el efecto favorecedor de los tumores que se ha visto para dietas con alto contenido en otras grasas insaturadas.

Las pruebas que relacionan las dietas con elevado contenido en ácidos grasos omega-3 y el riesgo de cáncer pancreático son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Colesterol

Al menos siete estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado el colesterol de la dieta. Un estudio realizado en Australia informó aumentos estadísticamente significativos del riesgo con mayores consumos de colesterol (RP = 5,1, 2,4-10,9, para consumos en el cuartil superior) (Baghurst y cols., 1991). Otros tres estudios informaron aumentos del riesgo que no fueron estadísticamente significativos, con razones de posibilidades que oscilaron entre 1,5 (0,9-2,6) y 3,3 (0,9-12,1) para los consumos mayores (Bueno de Mesquita y cols., 1990, 1991; Zatonski y cols., 1991; Kalaphothaki y cols., 1993). Los tres estudios restantes, realizados en el Canadá y los Estados Unidos, no encontraron asociación (Farrow y Davis, 1990; Howe y cols., 1990; Ghadirian y cols., 1991). En seis de los siete estudios, la asociación para el consumo de colesterol fue ajustada en función del consumo total de energía y el hábito de fumar.

Al evaluar cinco de los estudios mencionados anteriormente en el Programa SEARCH, se observó un aumento estadísticamente significativo del riesgo para los consumos superiores de colesterol (RP ajustadas en función de la energía y el hábito de fumar = 1,5, 1,1-2,0, para el cuartil superior) (Howe y cols., 1992).

Algunos estudios epidemiológicos han notificado aumentos del riesgo de cáncer pancreático con consumos elevados de huevos, los cuales son fuente sustancial del colesterol de la dieta (Mills y cols., 1988; Baghurst y cols., 1991; Bueno de Mesquita y cols., 1991). En general, estos estudios no han distinguido entre el efecto de los huevos y los del colesterol como tal.

Cuatro de siete estudios de casos y controles de cáncer pancreático han indicado un aumento del riesgo; los tres restantes son nulos.

Las dietas con alto contenido de colesterol posiblemente incrementen el riesgo de cáncer pancreático.

4.7.1.4 Proteínas

Proteína total

Ocho estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado el consumo total de proteínas; estos estudios, realizados en Australia, Canadá, los Países Bajos, Polonia, Francia, Estados Unidos y Grecia, fueron revisados por Howe y Burch (1996). Ninguno de ellos mostró una estimación de riesgo estadísticamente significativa para los mayores niveles de consumo examinados. Las razones de posibilidades oscilaron entre 0,2 (0,02-1,8) para el cuartil superior en un estudio en Polonia, y 2,1 (1,0-4,2) para este cuartil en un estudio en los Estados Unidos; muchas de las razones de posibilidades fueron cercanas a cero. En la mayoría de estos estudios, las asociaciones para el consumo de proteínas fueron ajustadas en función del consumo de energía total y el hábito de fumar.

Cinco de los estudios de casos y controles mencionados previamente fueron parte del Programa SEARCH; los estudios combinados no encontraron asociación entre el consumo de proteínas y el cáncer pancreático (RP controladas en función de la energía y el hábito de fumar = 0,9, 0,7-1,2, para el cuartil superior) (Howe y Burch, 1996).

Los estudios realizados en animales han indicado, en general pero no en forma consistente, que la proteína de la dieta puede modular la carcinogénesis pancreática inducida experimentalmente; sugieren, además, una posible interacción con el consumo de grasas, de modo que no hay efecto cuando el consumo de grasas es bajo (Birt y cols., 1983; Pour y Birt, 1983). Un estudio realizado en hámsters encontró que la incidencia de carcinomas inducidos experimentalmente e in situ era inferior en los animales alimentados con un 8% de proteínas en la dieta, comparados con una dieta al 20%; el número de otras lesiones pancreáticas también fue significativamente mayor en los animales alimentados con dietas de alto contenido proteico (Kokkinakis y Scarpelli, 1989).

Se ha sugerido que las proteínas podrían afectar a la tumorigénesis pancreática a través de la hiperestimulación del páncreas por la colecistoquinina (CKK) y la secretina o por un desequilibrio proteasa/antiproteasa, lo que origina proteólisis en el páncreas, aumento de la proliferación celular como parte del proceso natural de reparación, y, por consiguiente, un aumento en la oportunidad de que se produzcan cambios neoplásicos (véase Farrow y Davis, 1990).

Aunque se han propuesto los mecanismos biológicos, los ocho estudios de casos y controles muestran hallazgos inconsistentes y mayoritariamente nulos.

Debido a que es posible que existan diferencias entre las proteínas de origen animal y vegetal y sus fuentes alimentarias, el panel ha decidido no establecer ninguna conclusión acerca de las dietas con elevado contenido en proteínas.

Proteína animal

Cada uno de los ocho estudios de casos y controles mencionados anteriormente, que evaluaron la proteína total y cuyos hallazgos fueron generalmente nulos, se realizaron en una población en la cual gran proporción del consumo total de proteínas era de origen animal. Un estudio de casos y controles llevado a cabo en los Países Bajos informó específicamente sobre la proteína animal, pero no encontró asociación estadísticamente significativa (RP = 1,5, 0,8-3,1, ajustada en función de la energía y el hábito de fumar, para hombres, y 1,0, 0,4-2,3, para mujeres) (Bueno de Mesquita, 1990).

Un estudio ecológico internacional encontró que la proteína animal fue el factor con más elevada correlación con la mortalidad por cáncer pancreático en hombres ($r = 0,8$) (Armstrong y Doll, 1975).

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido de proteína animal y el riesgo de cáncer pancreático son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Proteína vegetal

La proteína vegetal se asoció a una disminución no significativa del riesgo de cáncer pancreático en un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos (RP = 0,5 (0,2-1,5) y 0,7 (0,2-2,0), ajustada en función de la energía y el hábito de fumar para los quintiles superiores en hombres y mujeres, respectivamente) (Bueno de Mesquita y cols. 1990).

Las pruebas que relacionan a las dietas con alto contenido en proteína hortaliza y el cáncer pancreático son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.1.5 Alcohol

Al examinar los hallazgos de una serie de casos, Darken (1964) fue el primero en sugerir que el abuso de alcohol podía incrementar el riesgo de adenocarcinoma pancreático. Otros estudios de casos individuales sugirieron también un aumento del riesgo con el consumo de alcohol, pero estos resultados posteriormente fueron cuestionados como consecuencia de los métodos empleados o por la falta de disponibilidad de los deta-

lles de los procedimientos usados (Burch y Ansari, 1968; Ishii y cols., 1968; Lin y Kessler, 1981). En décadas posteriores, la relación entre consumo de alcohol y cáncer pancreático ha sido el centro de numerosos estudios. Una revisión realizada en 1986 por Velema y cols., en la que se tomaron siete estudios de casos y controles, tres estudios de cohortes y nueve de seguimiento de grupos con alto consumo de alcohol, concluyeron que las pruebas eran insuficientes para plantear una relación causal entre alcohol y cáncer pancreático.

En 1988, un grupo de trabajo del IARC evaluó los estudios realizados hasta esa fecha. De ocho estudios de cohortes de alcohólicos que evaluaron, ninguno indicó un riesgo significativamente elevado de cánceres pancreáticos. El Grupo de Trabajo resaltó que el número observado de defunciones producidas por cáncer pancreático en todas las cohortes de alcohólicos combinadas fue 98, comparado con alrededor de 84 esperadas; la tasa de mortalidad normalizada conjunta fue 1,2 (0,9-1,4). Ninguno de los dos estudios de cohortes de trabajadores de una cervecería en Dublín o en Dinamarca demostraron un aumento estadísticamente significativo en las tasas de cáncer pancreático. Solo en uno de otros cinco estudios de cohortes de la población general hubo un incremento estadísticamente significativo del riesgo observado para bebedores regulares o fuertes; la mayoría de estos estudios estaban integrados por muy pocos casos de cáncer pancreático, o muertes por este cáncer. Solo uno de los 14 estudios de casos y controles demostró un aumento del riesgo entre los bebedores regulares. Por tanto, se concluyó que el consumo de bebidas alcohólicas era improbable que se relacionara causalmente con el cáncer de páncreas (IARC, 1988).

Seis estudios prospectivos y 24 estudios de casos y controles que han examinado el consumo de alcohol en relación con el cáncer pancreático se presentan en los Cuadros 4.7.1 y 4.7.2. Estos comprenden los estudios revisados por el Grupo del IARC, así como estudios posteriores, con la excepción de aquellos con menos de 20 casos, y estudios de cohortes de alcohólicos o trabajadores de cervecería, que no se incluyeron en los cuadros.

Dos de los seis estudios prospectivos que aparecen en el Cuadro 4.7.1 notificaron grandes aumentos, estadísticamente significativos, del riesgo con consumos elevados de alcohol total (Heuch y cols., 1983; Zheng y cols., 1993). Para el estudio de Heuch y cols., el Grupo de Trabajo del IARC estableció que no podía reproducir los riesgos relativos publicados. En un estudio de hombres en los Estados Unidos (cohorte de la Hermandad Luterana), el fuerte incremento del riesgo

CUADRO 4.7.1 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER PANCREÁTICO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIORVS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Heuch y cols., 1983, Noruega	16.713: 63 casos incidentes	Uso de alcohol	³ 14 veces/mes vs no uso o muy limitado	2,7 ^{*b}	Si	No	Si
Hiatt, 1988, California, EUA	122.894: 48 casos incidentes	Alcohol	> 1 trago/día vs no bebedores	0,9 (0,3-2,7)	Si	Si	Si
Hirayama, 1989, Japón	122.261 hombres: 399 muertes	Alcohol	Diariamente vs no consumidores	0,8	Si/No	No	No
Zheng y cols., 1993, EUA	17.633 varones blancos: 57 muertes	Uso de alcohol	Siempre vs nunca	2,4 (1,1-5,5)	Si	Si	Si
		Total de tragos de alcohol	³ 10 vs < 3/mes	3,1 (1,2-8,0)	Si	No	No
Shibata y cols., 1994, California, EUA	13.979: 65 casos incidentes	Alcohol (todos los tipos)	> 2 vs < 1 tragos/día	0,9 (0,4-1,9)**	Si	Si	No
Friedman y van der Feder, 1993, California, EUA	175.000: 450 casos incidentes	Total de tragos de alcohol	2 vs < 1 tragos/día	1,4 (0,9-2,0)**	Si	Si	Si
		Ex gran bebedor	Si vs no	0,9 (0,6-1,3)**	Si	Si	Si

* p < 0,05 para tendencias y/o comparación de niveles de consumo superior vs inferior
 ** p 0,05 para tendencias y/o comparación de niveles de consumo superior vs inferior
^a Ajustados o pareados en función de uno o más de los aspectos siguientes: raza, cantón, ingreso, residencia, historia de diabetes mellitus, etnia Cajun, tipo de entrevistado, nivel educacional, consumo de alcohol, consumo de carnes, consumo total de energía, consumo de café
^b Casos que consumieron menos, como promedio, que los controles

fue ajustado en función del hábito de fumar y estuvo presente tanto en consumidores de mucha y poca carne, el cual era también un factor de riesgo, aunque el patrón de dosis-respuesta en los diferentes niveles de consumo de alcohol no fue uniforme. Los cuatro estudios restantes, incluidos dos que fueron los más extensos (Hirayama, 1989; Friedman y cols., 1993), no indicaron asociación material. De los seis estudios totales, los dos que informaron un incremento del riesgo utilizaron un nivel de consumo muy bajo como categoría superior de exposición (por ejemplo, 14 o más veces por mes en la cohorte noruega, 10 o más veces por mes en la cohorte de la Hermandad Luterana, comparados con diariamente o dos a tres veces por día en los otros cuatro estudios); así, cuando se consideraron todos los estudios, no hubo indicios de que los niveles más elevados de consumo de alcohol se asociaran con mayores incrementos del riesgo. Dos estudios examinaron la relación de ex bebedores, comparados con no bebedores; uno notificó un aumento del riesgo para los ex bebedores, aunque esta no fue estadísticamente significativa (Hiatt y cols., 1988); el otro no informó asociación para grandes ex bebedores (Friedman y cols., 1993).

De los 20 estudios de casos y controles presentados en el Cuadro 4.7.2 que intentaron cuantificar el consumo de alcohol de alguna manera, y para los que se disponía de la información sobre comparaciones, ninguno notificó asociación estadísticamente significativa;

cuatro de las razones de posibilidades para consumos elevados fueron al menos de 1,5 en estos estudios, 11 estuvieron entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que “no había asociación”, pero no se mencionó una RP), y 10 fueron 0,75 o inferior (el número total de RP suma más de 20 porque algunos estudios informaron los resultados por separado para hombres y mujeres). De los cuatro estudios restantes, el primero, realizado en hombres japoneses, notificó un aumento estadísticamente significativo del riesgo, pero no se dio la información sobre la comparación específica; esta asociación no fue ajustada en función del hábito de fumar (Ishii y cols., 1968, 1973). Otro estudio, para el que no se dispone de la información sobre los niveles de alcohol comparados, no encontró asociación (Haines y cols., 1982). Los otros dos estudios examinaron bebedores de “siempre” frente a “nunca”, pero no intentaron cuantificar el consumo; otro estudio notificó un aumento estadísticamente significativo del riesgo para bebedores de “siempre” (Lyon y cols., 1992b), en tanto el otro no informó asociación material (Zatonski y cols., 1993).

Dos estudios de casos y controles informaron acerca del consumo de alcohol durante toda la vida; ninguno demostró asociación material (Bueno de Mesquita y cols., 1991; Jain y cols., 1991). De los dos estudios que examinaron la duración del consumo de alcohol, uno en Francia encontró una disminución estadísticamente significativa del riesgo con consumos de al menos 10 años, comparados con no consumo (Durbec y cols., 1983);

CUADRO 4.7.2 CONSUMO DE ALCOHOL^a Y RIESGO DE CÁNCER PANCREÁTICO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN†	RAZONES DE	SEXO Y	AJUSTADOS SEGÚN	OTRAS
				DE POSIBILIDADES (95% IC)	EDAD	HÁBITO DE FUMAR	
Ishii y cols., 1968, 1973, Japón	311 hombres	Consumo de alcohol	nd	Asoc positiva*	No	No	No
Wynder y cols., 1973, EUA	42 mujeres	Consumo de alcohol	^e	No asoc	Si	No	Si
Williams y Horm, 1977, EUA	100 hombres	Consumo de alcohol	^e	No asoc	Si	No	Si
	85 mujeres	Alcohol total	Bebedor fuerte vs no bebedor	0,6**	Si	Si	Si
	901 hombres	Alcohol total	Bebedor fuerte vs no bebedor	1,3**	Si	Si	Si
MacMahon y cols., 1981, Massachusetts y Rhode Island, EUA	149 mujeres	Bebedores de alcohol	Regular vs ocasional	0,5 (0,3-1,1)	Si	No	Si
	218 hombres	Bebedores de alcohol	Regular vs ocasional	1,3 (0,6-2,6)	Si	No	Si
Manousos, 1981, Atenas, Grecia	50 mujeres y hombres	Bebedores de alcohol	> 110g/día vs nd	0,7 (0,3-1,3)	Si	No	No
Haines y cols., 1982, California, EUA	106 mujeres y hombres	Consumo de alcohol	nd	No asoc	Si	No	Si
Durbec y cols., 1983, Marsella, Francia	69 hombres y mujeres	Consumo de alcohol	10 vs 0 g/día	1,2 (1,1-1,4)	Si	No	Si
Wynder y cols., 1983, EUA	122 mujeres	Consumo de alcohol	^a 5 vs 0 onzas/día	0,9 (0,3-2,1)	Si	Si	No
	153 hombres	Consumo de alcohol	^a 5 vs 0 onzas/día	1,6 (0,9-2,6)	Si	Si	No
Kodama y Mori, 1983, Tokio, Japón	84 mujeres y hombres	Consumo de alcohol	Habitual diariamente vs otros	0,6 (0,3-1,2) ⁱ	No	No	No
Gold y cols., 1985, Baltimore, EUA	201 mujeres y hombres	Consumo total de alcohol	Alto vs bajo	0,6** ^{ad}	Si	nd	nd
Mack y cols., 1986, Los Ángeles, EUA	90 mujeres y hombres	Consumo de alcohol	> 79 vs < 40 g/día	1,2 (0,7-2,2) ^e	Si	No	Si
Norell y cols., 1986a, Suecia	99 mujeres y hombres	Alcohol	10 vs 0-1g/día	0,6 (0,3-1,1)*	Si	No	Si
Falk y cols., 1988, Louisiana, EUA	160 mujeres	Etanol	^a 3 cervezas equivalentes/sem vs no bebedores	0,6**	Si	Si	Si
	203 hombres	Etanol	> 27 cervezas equivalentes/sem vs no bebedores	1,5**	Si	Si	Si
Cuzick y Babiker, 1989, Reino Unido	216 mujeres y hombres	Consumo total de alcohol	> 14 unidades ^g /sem vs nunca	1,7** ^{h,j}	Si	Si	Si
			Ex bebedores vs nunca	2,7*	Si	Si	Si
Clavel y cols., 1989 París, Francia	63 mujeres	Consumo de alcohol	^a 8 vs 0 tragos/día	0,3 (0,02-2,8)	Si	Si	Si
	98 hombres	Consumo de alcohol	^a 8 vs 0 tragos/día	0,6 (0,2-1,8)	Si	Si	Si
Olsen y cols., 1989, Minnesota, EUA	212 mujeres	Alcohol total	^a 4 vs 0 tragos/día	2,7 (1,0-7,3)	Si	Si	Si
Farrow y Davis, 1990, Washington, EUA	148 hombres	Consumo de alcohol	^a 15 vs 4 tragos/semana	0,8 (0,5-1,4)	Si	Si	Si
Baghurst y cols., 1991, Adelaida, Australia	104 mujeres y hombres	Alcohol	> 18 vs 0 g/día	0,4 (0,2-0,9)*	Si	Si	No
Bueno de Mesquita y cols., 1991, Países Bajos	176 mujeres y hombres	Alcohol total	^a 128.971 vs < 22.471 g etanol/tiempo de vida	1,3 (0,7-2,4)**	Si	Si	Si
Ghadirian y cols., 1991, Quebec, Canadá	179 mujeres y hombres	Alcohol total	Quintil S vs nunca	0,7 (0,3-1,4)	Si	Si	Si
Jain y cols., 1991, Toronto, Canadá	249 mujeres y hombres	Consumo de alcohol en toda la vida	> 162.150g vs ninguno	0,9 (0,5-1,5)**	Si	Si	Si
Lyon y cols., 1992b, Utah, EUA	149 mujeres y hombres	Uso de alcohol	Siempre vs nunca	1,6 (1,1-2,4) ^k	Si	No	Si

CUADRO 4.7.2 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN†	RAZONES DE DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Mizuno y cols., 1992, Japón	124 mujeres y hombres	Frecuencia con que beben alcohol	Cada día vs nada	1,2 (0,6-2,7)	Sí	No	No
		Edad a la que comen- zó a beber	< 20 años vs no beber alcohol	1,6 (0,6-4,2)	Sí	No	No
			^a 25 años vs no beber alcohol	1,3 (0,5-3,0)	Sí	No	No
		Años bebiendo	^a 40 años vs ninguno	0,8 (0,4-1,7)	Sí	No	No
Zatonski y cols., 1993, Opole, Polonia	110 mujeres y hombres	Alcohol	Siempre vs nunca	1,2 (0,7-2,5)	nd	nd	nd

* p ≤ 0,05 para tendencias y/o comparación de niveles de consumo superior vs inferior
 ** p > 0,05 para tendencias y/o comparación de niveles de consumo superior vs inferior
 † g = gramos
 nd: no disponible
^a El cuadro incluye estudios en los que los resultados del patrón de consumo total de alcohol o el consumo general de alcohol se notificaron, y no incluye los estudios en los que solo se informa el consumo de bebidas alcohólicas específicas
^b Ajustados o pareados en función de uno o más de los siguientes aspectos: raza, hospital, tipo de vivienda, consumo de carbohidratos, consumo de grasas, duración del consumo de alcohol, tipo de encuestado, ingresos, historia de diabetes mellitus, consumo de frutas, clase social, grado de urbanización, origen extranjero, nivel educacional, consumo de café, consumo de carnes, consumo de hortalizas, nivel de respuesta, consumo total de energía, lugar de residencia, consumo de fibras, condado de residencia, instituto
^c Diferencias no significativas estadísticamente entre los casos y los controles en la distribución de la frecuencia del consumo de alcohol, oscilando de no bebedores a 7+ unidades por día
^d La asociación para el consumo total de alcohol parece ser atribuible al consumo de vino, con RP ajustada de 0,5 (0,3-0,8)* para consumo siempre vs nunca
^e RP = 2,7 (0,7-10,6) para 124 parejas pareadas entrevistadas directamente
^f 90% intervalo de confianza
^g unidad = ½ pinta (330 ml aprox.) de cerveza, 1 vaso de vino, o 1 medida de licor
^h RP = 1,5 (estadísticamente significativa) para consumo de alcohol por 10 años previos al diagnóstico/entrevista
ⁱ La asociación positiva con el alcohol fue más fuerte entre los fumadores; RP = 5,6 (estadísticamente significativa) entre grandes fumadores (> 20 cigarrillos/día)
^j RP = 2,3 (0,8-6,7) para sujetos en nombre de quienes respondieron sus cónyuges
^k Establece en el artículo original que el alcohol no fue un factor de riesgo importante luego de realizarse el ajuste en función de la edad, el uso de cigarrillos y el consumo de café
^l RP tomada del Grupo de Trabajo del IARC, 1991

el otro realizado en el Japón no comunicó asociación material para 40 o más años bebiendo, comparado con ninguno (Mizuno y cols., 1992). Un estudio que comparó a ex bebedores con “nunca” bebedores notificó un fuerte aumento del riesgo que fue estadísticamente significativo luego de ajustarse en función del hábito de fumar; este estudio encontró también un fuerte incremento del riesgo con los mayores consumos de alcohol entre grandes fumadores (RP = 5,6, p < 0,05, para 14 o más unidades por semana frente a nunca) (Cuzick y cols., 1989). En cinco estudios que notificaron estimaciones de riesgo para mujeres y hombres por separado, los consumos mayores de alcohol con frecuencia se asociaron a una disminución del riesgo en mujeres, pero no en hombres, aunque este patrón no fue completamente consistente y ninguna de las razones de posibilidades fueron estadísticamente significativas (Williams y cols., 1977; MacMahon y cols., 1981; Wynder y cols., 1983; Falk y cols., 1988; Clavel y cols., 1989).

Utilizando un análisis conjunto de los tres estudios de casos y controles realizados en Italia, Francia y Suiza (Raymond y cols., 1987; La Vecchia y cols., 1987; Clavel y cols., 1989; Bouchardy y cols., 1990) que informaron sobre 494 casos y 1.704 controles, no se halló asociación consistente con el consumo total de alcohol, vino, cerveza o licores, o cualquier evidencia de una dosis-respuesta; la razón de posibilidades relativa ajustada en función del hábito de fumar para ocho o más tragos por día, comparadas con menos de dos, fue 0,8 (0,5-1,3).

Un análisis ecológico internacional encontró que el consumo de alcohol (1976) no era un factor importante en la mortalidad por cáncer pancreático (1950-1969) (Yanai y cols., 1979). Un análisis ecológico en el que intervinieron 41 estados de los Estados Unidos, comparó la mortalidad pancreática (1957-1960) con el consumo per cápita de varias bebidas alcohólicas (1960), y encontró una correlación estadísticamente significativa

para los licores, tanto en hombres como en mujeres ($r = 0,4$ y $0,6$, respectivamente) luego de efectuados los ajustes en función del consumo de cervezas, cigarrillos y el grado de urbanización (Breslow y Enstrom, 1974). Otro estudio que examinó las variaciones condado-a-condado en los Estados Unidos no encontró correlaciones consistentes (Blot y cols., 1978), mientras que otro llevado a cabo en el Japón encontró que la mortalidad pancreática (1969-1971) se correlacionaba significativamente con el consumo de sake y whisky en todas las prefecturas, luego de ajustarse en función del consumo de cigarrillos (Kono e Ikeda, 1979). (Véase también Velema y cols., 1986.)

En algunos modelos animales (Kuratsune y cols., 1971), pero no en otros (Pour y cols., 1983), se ha demostrado que el alcohol promueve la carcinogénesis pancreática. En monos adultos tratados con *N*-nitrosodimetilamina precedida por etanol se duplicó el aumento de las lesiones promutagénicas, *O*⁶-metilguanina del ADN en el páncreas, comparado con ratones no coexpuestos al alcohol (Anderson y cols., 1996).

Junto al consumo elevado de grasas, la ingestión de alcohol es un factor determinante importante de la pancreatitis crónica, la cual se sospecha es factor de riesgo para el cáncer pancreático (Paulino-Netto y cols., 1960; Ishii y cols., 1973). De este modo, si, pese a que en la mayoría de los estudios epidemiológicos los hallazgos suelen ser nulos, existiera una asociación verdadera entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer pancreático, entonces la pancreatitis participaría como paso intermedio de la vía biológica. Sin embargo, si bien no está claro que la pancreatitis inducida por el alcohol sea un factor de riesgo causal para el cáncer de páncreas (Amman y Schueler, 1984; Amman y cols., 1984; Lowenfels, 1984; Lowenfels y cols., 1985, 1993), la pancreatitis crónica idiopática claramente lo es (Lowenfels y cols., 1993; Talamini y cols., 1996).

En resumen, la gran mayoría de los numerosos estudios epidemiológicos que han examinado diferentes aspectos del consumo de alcohol, entre ellos el consumo promedio y el de toda la vida, y la duración, frecuencia e historia del consumo, no muestran relación.

El consumo elevado de alcohol probablemente no tenga relación con el riesgo de cáncer pancreático

4.7.1.6 Vitaminas

Carotenoides

El estudio de una cohorte en los Estados Unidos que evaluó la relación del consumo de b-carotenos con el riesgo de cáncer pancreático, no observó asociación

(RR ajustado en función del hábito de fumar = $0,4-1,4$, para el consumo en el tercil superior) (Shibata y cols., 1994).

Cinco estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado el consumo de b-carotenos (véase Howe y Burch, 1996). Ninguno encontró asociación estadísticamente significativa; tres de las razones de posibilidades notificadas fueron menores de 1,0 (oscilaron entre $0,7$ y $0,8$), mientras que tres fueron mayores de 1,0 (oscilaron entre $1,1$ y $1,7$) (un estudio notificó resultados separados para hombres y mujeres, de modo que hay seis RP de cinco estudios). Cada uno de los estudios fueron ajustados en función del hábito de fumar; y la mayoría, en función del consumo total de energía. Para los cuatro que formaban parte del Programa SEARCH, se calculó una razón de posibilidades conjunta de $0,7$ ($0,5-1,1$) para el consumo en los cuartiles superiores; estas razones de posibilidades se ajustaron en función del hábito de fumar y de los consumos de energía, vitamina C, fibras y colesterol.

Un estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos (Maryland) observó niveles basales significativamente menores de licopeno (derivado casi totalmente de los alimentos ricos en tomate en las dietas estadounidenses) en individuos que luego desarrollaron cáncer de páncreas que en los que no lo tuvieron (Burney y cols., 1989). Tres estudios de niveles prediagnóstico de b-carotenos en suero han producido resultados mixtos sin significación y estadística en relación con el desarrollo posterior del cáncer pancreático (véase Comstock y cols., 1992).

En resumen, las pruebas que relacionan el alto consumo alimentario de carotenoides con el riesgo de cáncer pancreático son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Vitamina C

El estudio de una cohorte de cáncer pancreático en los Estados Unidos notificó una razón de posibilidades ajustada en función del hábito de fumar y la energía de $0,8$ ($0,4-1,4$) para consumos superiores de vitamina C (Shibata y cols., 1994).

Cada uno de los siete estudios de casos y controles han indicado asociación protectora de débil a moderada entre el consumo de vitamina C y el riesgo de cáncer pancreático (véase Howe y Burch, 1996), con razones de posibilidades que oscilaron entre $0,5$ ($0,3-0,9$) en un estudio en el Canadá y $0,7$ ($0,03-14,7$) en un estudio en Polonia (las RP se refieren a los cuantiles de consumo superiores). Cada estudio se ajustó en función del hábito de fumar, y la mayoría, del consumo total de energía. Se observó también una disminución

estadísticamente significativa del riesgo en el análisis conjunto de los cinco estudios SEARCH, con razones de posibilidades ajustadas en función de la energía y el hábito de fumar de 0,6 (0,4-0,8) (ajustadas también en función del consumo de fibras y colesterol). En una revisión realizada en 1996 sobre nutrición y cáncer de páncreas, Howe y Burch concluyeron que los datos acumulados para la vitamina C estaban entre los más consistentes en relación con el cáncer pancreático, junto con los de consumo de hortalizas y frutas y consumo de fibras.

Los estudios en animales han indicado que la vitamina C no favorece el desarrollo del cáncer pancreático (Woutersen y van Garderen-Hoetmer, 1988; Appel y cols., 1991).

En resumen, las pruebas epidemiológicas que relacionan la vitamina C y el cáncer pancreático, un estudio de cohorte y siete de casos y controles demuestran de modo consistente algún grado de disminución del riesgo con consumos elevados, aunque no puede descartarse totalmente que la asociación protectora en realidad se deba a alguna otra sustancia o sustancias de los alimentos que contienen vitamina C, que son, en gran medida, hortalizas y frutas.

El alto contenido de vitamina C en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer pancreático.

Retinol

Siete estudios de casos y controles han informado acerca de la relación entre retinol o vitamina A total y cáncer pancreático. Tres no observaron asociación (Farrow y cols., 1990; Bueno de Mesquita y cols., 1991; Ghadirian y cols., 1991), en tanto dos notificaron aumento del riesgo con consumos elevados, con razones de posibilidades de 2,9 (1,4-6,2) para el cuartil superior ($p = 0,009$ para la tendencia) en un estudio realizado en Australia (Baghurst y cols., 1991), y 1,6 ($p < 0,05$) para más de 35.000 ER (equivalentes de retinol) por mes, comparado con menos de 12.000, en un estudio en los Estados Unidos (para hombres solamente; no se encontró asociación para mujeres) (Falk y cols., 1988). Los dos estudios restantes encontraron una disminución del riesgo con consumos elevados, con una razón de posibilidades de 0,5 (0,2-1,5) para el cuartil superior en un estudio en Polonia (Zatonski y cols., 1991), y 0,7 (0,6-0,9) para un aumento de una desviación estándar en consumo total de vitamina A en un estudio llevado a cabo en Grecia (Kalaphothaki y cols., 1993). Cada uno de estos estudios ajustó las asociaciones de retinol en función del hábito de fumar y del consumo total de energía u otros aspectos relevantes de la dieta.

Las pruebas de siete estudios de casos y controles sobre el consumo elevado de retinol en la dieta y el riesgo de cáncer pancreático son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Vitamina E

Un estudio de casos y controles de cáncer pancreático realizado en Australia notificó una importante disminución del riesgo con el consumo en el cuartil superior de vitamina E (RP = 0,4, 0,2-0,8; $p = 0,006$ para la tendencia, ajustada en función del consumo total de energía y del uso de alcohol y tabaco) (Baghurst y cols., 1991). Otros dos estudios de casos y controles no mostraron asociación (Bueno de Mesquita y cols., 1991; Ghadirian y cols., 1991).

En una revisión de estudios que midieron los niveles prediagnósticos de vitamina E en el suero en 10 estudios de poblaciones y el subsiguiente riesgo de cáncer en 10 localizaciones, Comstock y cols. (1992) encontraron que la asociación más fuerte era con el cáncer pancreático en un estudio realizado en hombres finlandeses; se encontraron casos que tenían niveles séricos alrededor de 30% inferiores que los controles. En otras dos poblaciones, sin embargo, se han demostrado asociaciones esencialmente nulas.

Las pruebas que relacionan los altos consumos de vitamina E en la dieta y el riesgo de cáncer pancreático son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.1.7 Minerales

Selenio

Un estudio de casos y controles realizado en Australia notificó una asociación protectora sin significación estadística entre el consumo de selenio en la dieta y el riesgo de cáncer pancreático, la razón de posibilidades ajustada en función de la energía y el hábito de fumar para los cuartiles de consumo superiores fue 0,6 (0,3-1,2, ns; para la tendencia) (Baghurst y cols., 1991).

En una revisión de estudios que evaluaron los niveles de selenio anteriores al diagnóstico y el riesgo de cáncer en 10 localizaciones, Comstock y cols. (1992) notificaron que el hallazgo de mayor potencia entre los 24 informes era una asociación inversa con el cáncer pancreático en hombres finlandeses; los casos presentaron niveles que eran alrededor del 20% inferiores que los controles. Otro estudio reveló niveles significativamente más bajos en los casos pancreáticos, en tanto un tercero esencialmente no mostró diferencias entre casos y controles.

Se ha notificado que altos niveles de selenio en la dieta (5 ppm) estimulan la reparación de la ruptura en

una sola banda del ADN pancreático, inducida por bis(2-oxopropil)-nitrosamina (Lawson y Birt, 1983). Otro experimento demostró que tumores pancreáticos palpables e histológicamente diagnosticados eran menos frecuentes en hámsters que recibían grandes cantidades de selenio en el agua de beber que en animales que recibieron pequeñas cantidades (Kise y cols., 1990). Algunos otros estudios en animales han indicado que el suplemento con selenio eleva la carcinogénesis pancreática (Bitt, 1989).

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

Calcio

Un estudio de casos y controles de cáncer pancreático realizado en los Estados Unidos notificó asociación protectora para el consumo de calcio (ajustada en función de la energía y hábito de fumar, $RP = 0,5$, $0,2-1,0$, para el cuartil superior de consumo) (Farrow y Davis, 1990). Los autores de este estudio postularon que, si el contenido intestinal penetra por reflujo al conducto pancreático, entonces el calcio de la dieta podría ejercer un efecto protector por un mecanismo similar al de la hipótesis planteada para el cáncer de colon, es decir, que el calcio se une a los ácidos biliares y a los ácidos grasos, y reduce así el efecto irritante de estos ácidos sobre el epitelio, la pérdida de células epiteliales y la proliferación celular resultante.

Las pruebas que relacionan el consumo elevado de calcio en la dieta y el cáncer pancreático son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.7.2.1 Cereales (granos)

El estudio de la Hermandad Luterana, un estudio prospectivo en el que participó una cohorte de hombres de los Estados Unidos, no observó una clara asociación entre el consumo de pan o cereales y el riesgo de cáncer pancreático (Zheng y cols., 1993).

Siete estudios de casos y controles han examinado el consumo de varios cereales o sus productos. Un estudio realizado en los Países Bajos, que informó sobre los productos de los cereales como un todo, no encontró asociación ($RP = 1,1$ para los consumos mayores); las razones de posibilidades para productos de los cereales con bajo y alto contenido de fibras fueron $1,2$ y $0,8$, respectivamente (ambas ns) (Bueno de Mesquita y cols., 1991). De modo similar, un estudio llevado a cabo

en los Estados Unidos no encontró asociación material para el consumo de panes y cereales combinados ($RP = 1,3$, ns, para consumos elevados) (Falk y cols., 1988). Por otro lado, un estudio realizado en los Estados Unidos notificó un aumento del riesgo con mayor consumo de pan y cereales ($RP = 2,2$, $1,2-4,1$, para consumos mayores) (Olsen y cols., 1989). Cada uno de estos estudios se controlaron en función del hábito de fumar y del consumo de energía o de otros grupos de alimentos, entre los que se incluyen carnes y hortalizas.

Algunos estudios han examinado el pan como un todo o los diferentes tipos de panes. Un estudio realizado en Suiza encontró que el pan, como categoría, se asociaba con un aumento del riesgo de cáncer pancreático ($RP = 1,8$, $0,9-3,5$) para los mayores consumos, aunque esta asociación no fue estadísticamente significativa y no se hicieron controles en función del consumo total de energía (Raymond y cols., 1987). Un estudio realizado en los Estados Unidos notificó un aumento del riesgo con consumos mayores de pan blanco, con una razón de posibilidades de $2,3$ ($1,3-4,1$) para dos o más raciones por semana, comparados con menos de dos; para panes integrales, sin embargo, la razón de posibilidades fue menor de $1,0$ (ns) (Gold y cols., 1985).

El estudio de Falk y cols. (1988) examinó el consumo de arroz y encontró razones de posibilidades de $1,5$ y $1,2$ (ambas ns) para consumos superiores para hombres y mujeres, respectivamente.

Las pruebas que relacionan las dietas con elevado contenido en cereales y el riesgo de cáncer pancreático son inconsistentes; en la mayoría de los estudios se han encontrado aumentos del riesgo o no relación con consumos superiores de diversos alimentos que contienen cereales. Como diferentes cereales podrían tener efectos distintos sobre el riesgo de cáncer, y debido a que el efecto de los cereales refinados puede diferir del de los no refinados (véase más adelante la sección sobre cereales integrales), el panel ha decidido no establecer ninguna conclusión sobre la relación entre los cereales como grupo y el riesgo de cáncer pancreático.

Cereales integrales

El estudio de casos y controles de Olsen y cols. (1989) realizado en los Estados Unidos, que notificó un fuerte aumento del riesgo con grandes consumos de pan y cereales, informó también que los casos comían más pan blanco y menos pan integral que los controles, lo que sugiere que cualquier incremento del riesgo no era atribuible al pan integral, y que el consumo de pan integral se asociaba con una disminución del riesgo. De modo similar, el estudio de casos y controles de Gold y

cols. (1985) realizado en los Estados Unidos encontró un aumento del riesgo con consumos elevados de pan blanco, pero no con panes integrales (RP < 1,0; ns). Otro estudio de casos y controles llevado a cabo en los Estados Unidos encontró una disminución del riesgo entre los que preferían el pan integral (RP = 0,7, 0,5-0,9), aunque señaló que las preferencias por el pan integral se correlacionaban con el consumo de más hortalizas y frutas y menos carne, otros dos factores potencialmente protectores (Mack y cols., 1986). En un estudio realizado en Italia, no se encontró asociación para los consumos mayores de pan o pasta integral (RP = 0,9, ns) (La Vecchia y cols., 1990).

Cuatro estudios de casos y controles del riesgo de cáncer pancreático no encontraron relación ni disminución del riesgo con mayor consumo de varios alimentos confeccionados con cereales integrales, principalmente panes.

Las pruebas que relacionan las dietas con elevado contenido de cereales integrales y el riesgo de cáncer pancreático son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.2.2 Raíces, tubérculos y plátanos

Tres estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado el riesgo asociado con el consumo elevado de papas. Un estudio encontró asociación protectora en mujeres ($p < 0,05$), pero no en hombres (Baghurst y cols., 1991); otro notificó un aumento del riesgo, aunque no estadísticamente significativo (RP = 1,5, ns) (Raymond y cols., 1987); el tercero no en-

contró asociación luego de realizar ajustes en función del consumo total de energía y el hábito de fumar (RP = 0,9, ns, para el quintil más elevado) (Bueno de Mesquita y cols., 1991).

Las pruebas que relacionan a las dietas ricas en papas y el riesgo de cáncer pancreático son limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.2.3 Hortalizas y frutas

Al menos 13 estudios epidemiológicos han notificado resultados sobre el consumo de hortalizas y frutas y el riesgo de cáncer pancreático. Los patrones generales de riesgo pueden discernirse por los Cuadros 4.7.3 y 4.7.4, los que muestran los resultados de tres estudios prospectivos y 10 de casos y controles, respectivamente.

Los tres estudios prospectivos están constituidos por cohortes de Adventistas del Séptimo Día, hombres caucásicos y ancianos, respectivamente, todos en los Estados Unidos; el número de casos en estos estudios fue pequeño, osciló entre 40 y 65 muertes o casos de incidencia. Estos estudios indicaron tanto aumento como disminución del riesgo con consumos elevados de varios tipos de hortalizas y frutas, aunque ninguna de las asociaciones fue estadísticamente significativa (véase el Cuadro 4.7.3).

Diez estudios de casos y controles que evaluaron el consumo de hortalizas y frutas, todos realizados en sociedades occidentales, se presentan en el Cuadro 4.7.4; nueve de ellos han indicado una asociación protectora estadísticamente significativa para una o más hortalizas y/o frutas. En conjunto, hay un patrón muy consis-

CUADRO 4.7.3 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER PANCREÁTICO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS Y DESCRIPCIÓN	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN ^a	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR
Mills y cols., 1988, California, EUA	34.000 Adventistas del Séptimo Día: 40 muertes	Tomates	nd	Asoc. protec.**	nd	nd
		Cítricos frescos	nd	Asoc. protec.**	nd	nd
		Frutas frescas de invierno	nd	Asoc. protec.**	nd	nd
		Otras frutas frescas	nd	No asoc.**	nd	nd
		Hortalizas verdes cocidas	nd	Asoc. positiva**	nd	nd
		Ensalada verde	nd	Asoc. positiva**	nd	nd
Zheng y cols., 1993, EUA	17.633 hombres caucásicos: 57 muertes	Hortalizas	Cuartil S vs I	No asoc.**	nd	nd
		Frutas	Cuartil S vs I	No asoc.**	nd	nd
Shibata y cols., 1994, California, EUA	13.979 ancianos: 65 casos de incidencia	Hortalizas	³ 4,7 vs < 3,2/día	0,8 (0,4-1,5)	Si	Si
		Hortalizas verde-oscuro	³ 3,6 vs < 2,4/día	0,9 (0,5-1,6)	Si	Si
		Frutas	³ 0,5 vs < 0,1/día	1,2 (0,7-2,1)	Si	Si
		Hortalizas amarillas	³ 0,8 vs < 0,4/día	0,6 (0,3-1,1)	Si	Si

* $p \leq 0,05$ para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo superior vs inferior

** $p > 0,05$ para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo superior vs inferior

nd: no disponible o no clara

^a S = superior, I = inferior

CUADRO 4.7.4 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS^a Y RIESGO DE CÁNCER PANCREÁTICO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA O FRUTA	COMPARACIÓN ^a	RAZÓN DE POSIBILIDADES	SEXO Y EDAD	AJUSTADOS SEGÚN	
				(95% IC)		HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^b
Gold y cols., 1985, Baltimore EUA	201 mujeres y hombres	Hortalizas y frutas crudas	^a 5 vs < 5/semana	0,6 (0,3-0,9)*	Si	No	No
Mack y cols., 1986, Los Ángeles, EUA	490 mujeres y hombres	Frutas frescas y hortalizas	> 5 vs < 5/semana	0,7 (0,5-0,9)*	Si	No	Si
Norell y cols., 1986, Suecia	99 mujeres y hombres	Hortalizas	Casi diario vs 1/sem	0,8 (0,4-1,6) ^b	Si	No	No
		Hortalizas crudas	Casi diario vs 1/sem	0,6 (0,3-1,1) ^b	Si	No	No
		Frutas y jugos	Casi diario vs 1/sem	0,6 (0,3-1,3) ^b	Si	No	No
		Zanahoria	Casi diario vs 1/sem	0,3 (0,2-0,7) ^b	Si	No	No
Voirol y cols., 1987, Suiza	88 mujeres y hombres	Citricos	Casi diario vs 1/sem	0,5 (0,3-0,9) ^b	Si	No	No
		Hortalizas	Tercil S vs I	0,5*	Si	No	Si
		Frutas	Tercil S vs I	0,6*	Si	No	Si
		Hortalizas	^a vs < mediana	0,9 (0,7-1,1)	Si	No	No
Falk y cols., 1988, Louisiana, EUA	363 mujeres	Frutas y jugos	^a 64 vs < 25/mes	0,5*	Si	Si	Si
		Frutas y jugos	^a 64 vs < 25/mes	0,4*	Si	Si	Si
Olsen y cols., 1989, Minnesota, EUA	203 hombres	Hortalizas crucíferas	^a 9 vs £ 2/mes	0,6 (0,3-1,0)	Si	Si	Si
		Hortalizas no crucíferas	^a 32 vs £ 16/mes	1,0 (0,5-1,7)	Si	Si	Si
		Frutas y jugos	^a 53 vs £ 21/mes	0,9 (0,5-1,6)	Si	Si	Si
La Vecchia y cols., 1990, Italia septentrional	247 mujeres y hombres	Verduras	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,2)	Si	Si	Si
		Zanahoria	Tercil S vs I	0,9 (0,6-1,2)	Si	No	No
		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,7 (0,4-0,98)	Si	No	No
Baghurst y cols., 1991, Adelaida Australia	52 mujeres	Brócoli	^c	Asoc. protec. *	Si	No	No
		Coles de Bruselas		Asoc. protec. *	Si	No	No
		Zanahoria		Asoc. protec. **	Si	No	No
		Tomates		Asoc. protec. *	Si	No	No
Bueno de Mes- quita y cols., 1991	164 mujeres y hombres	Hortalizas	Quintil S vs I	0,3*	Si	Si	Si
		Hortalizas cocidas	Quintil S vs I	0,4*	Si	Si	Si
		Hortalizas crudas	Quintil S vs I	0,4*	Si	Si	Si
		Hortalizas crucíferas	Quintil S vs I	0,3*	Si	Si	Si
		Tomates	Quintil S vs I	0,7**	Si	Si	Si
		Zanahoria	Quintil S vs I	1,3**	Si	Si	Si
		Frutas	Quintil S vs I	1,1**	Si	Si	Si
		Citricos	Quintil S vs I	1,0**	Si	Si	Si
		Frutas	Quintil S vs I	0,4**	No	No	No
		Hortalizas	S vs I	0,3 (0,1-0,7)*	Si	Si	Si
Lyon y cols., 1993, Utah, EUA	60 mujeres	Frutas	S vs I	0,4 (0,2-0,8)*	Si	Si	Si
		Hortalizas	S vs I	1,0 (0,5-2,0)*	Si	Si	Si
		Frutas	S vs I	0,8 (0,4-1,6)**	Si	Si	Si

* p ≤ 0,05 para tendencias y/o comparaciones de los niveles de consumo superior vs inferior

** p > 0,05 para tendencias y/o comparaciones de los niveles de consumo superior vs inferior

nd: información no disponible o no clara en el artículo

^a S = superior, I = inferior

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

^c Ajustados en función del hábito de fumar y mascar tabaco, RP = 10,8 (estadísticamente significativa) para 18 casos de hombres verificados histológicamente, para quienes se dispone de los datos sobre consumo de alcohol y hábito de fumar o mascar tabaco.

tente de disminución del riesgo con el incremento del consumo de estos alimentos. Hay, sin embargo, variaciones sustanciales en los alimentos específicos que muestran relaciones protectoras, lo que sugiere quizá que existen algunos componentes activos en los alimentos que producen este evidente efecto protector. Los dos estudios grandes, con 490 y 363 casos, respectivamente, notificaron una disminución del riesgo estadísticamente significativa con consumos elevados, tanto de todas las hortalizas y frutas, como de frutas sola-

mente (Mack y cols., 1986; Falk y cols., 1988). Debe notarse que muchos de estos estudios no fueron ajustados en función del hábito de fumar, aunque se encontraron asociaciones protectoras estadísticamente significativas en casi todos los que realizaron este control. Tres estudios que realizaron el ajuste en función del hábito de fumar notificaron que los consumidores de gran cantidad de varios tipos de hortalizas o frutas tenían de un 30-50% del riesgo de cáncer pancreático comparados con los bajos consumidores (Falk y cols.,

1988; Bueno de Mesquita y cols., 1991; Lyon y cols., 1993).

Las pruebas epidemiológicas fueron bastante consistentes, tanto para hortalizas como para frutas, cuando se examinaron por separado. Seis de los siete estudios que evaluaron las hortalizas en conjunto notificaron estimaciones de riesgo menores de 1,0 (para las mujeres, pero no para los hombres en un estudio), lo que representa un patrón de disminución del riesgo con mayor consumo. Para las frutas, ocho de nueve estudios comunicaron estimaciones de riesgo menores de 1,0 (de nuevo, para las mujeres pero no para los hombres).

En una revisión de la literatura realizada en 1996 sobre nutrición y cáncer pancreático, Howe y Burch concluyeron que 12 de 13 estudios epidemiológicos (dos de cohortes y 10 de casos y controles) mostraron alguna prueba de asociación protectora entre el consumo de hortalizas o frutas y el cáncer pancreático. Estos estudios, con una excepción (Goto y cols., 1990), se incluyen en los Cuadros 4.7.3 y 4.7.4.

Un estudio ecológico internacional de 18 países encontró que el consumo de hortalizas estaba correlacionado inversamente con el cáncer pancreático, pero no con cualquiera de los otros 13 cánceres estudiados; el consumo de frutas no se relacionó con cualquier cáncer (basado en los datos de consumo de alimentos de la FAO para 1954-1956 y tasas de mortalidad para 1966-1967) (Maruchi y cols., 1977).

Se ha postulado una amplia gama de mecanismos, muchos de ellos complejos, por los cuales las hortalizas y las frutas pueden disminuir el riesgo de cáncer en todas las localizaciones (Wattenberg, 1985; Adlercreutz, 1990; Steinmetz y Potter, 1991b). (Véanse los capítulos 5.2, 5.6, 5.8 y 6.3).

Existen pruebas sustanciales, obtenidas por estudios epidemiológicos, que demuestran que las dietas abundantes en hortalizas y frutas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer pancreático.

4.7.2.4 Leguminosas (legumbres)

Un estudio de una cohorte de cáncer pancreático realizado en Adventistas del Séptimo Día encontró asociación protectora para frijoles, guisantes y lentejas (RP = 0,4, 0,2-1,1) (Mills y cols., 1988), mientras que otro realizado en el Japón notificó asociación positiva para el consumo de sopa de pasta de soja (RP = 1,8, estadísticamente significativa). Un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos notificó asociación nula para las leguminosas (Bueno de Mesquita y cols., 1991).

En animales, se ha establecido que la ingestión de preparados de soja cruda, tales como la harina de soja o la proteína aislada de la soja, produce lesiones pancreáticas preneoplásicas y neoplásicas. Este efecto se piensa que puede atribuirse a los inhibidores de tripsina, y posiblemente a otros constituyentes de la soja cruda (véase Gumbmann y cols., 1989). Al parecer, el mecanismo biológico de los inhibidores de la tripsina es a través de la estimulación excesiva de la colecistoquinina (CCK), lo que lleva a la hipertrofia pancreática. Un estudio realizado en humanos ha indicado mayor liberación de CCK después de la ingestión de soja cruda que luego de ingerir soja tratada con calor. La relevancia de los hallazgos en animales para los humanos es desconocida, porque pocos, si es que alguno, productos de la soja son normalmente consumidos crudos por el hombre. Un estudio realizado en humanos demostró en realidad disminución de la liberación de CCK luego de la ingestión prolongada de leche de soja (tratada con calor) (véase Lu y cols., 1995). Los inhibidores de la proteasa se analizan en detalle en el capítulo 5.8.

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

4.7.2.5 Nueces y semillas

Un estudio de casos y controles realizado en los Países Bajos no notificó asociación entre el consumo de “nueces y bocadillos sabrosos” y el riesgo de cáncer pancreático (Bueno de Mesquita y cols., 1991).

Las pruebas que relacionan las dietas ricas en nueces y semillas con el riesgo de cáncer pancreático son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.2.6 Carnes, aves, pescados y huevos

Carnes

Cada uno de los tres estudios prospectivos de cáncer pancreático que ha examinado el consumo de carnes ha encontrado un aumento del riesgo con consumos elevados. En una cohorte de Adventistas del Séptimo Día de los Estados Unidos, en la que hubo 40 muertes por cáncer pancreático, se observó un riesgo relativo de 2,3 (0,7-7,1) para el consumo habitual de carnes, aves o pescado; la carne no se examinó por separado de las aves y el pescado (Mills y cols., 1988). En un estudio realizado en el Japón de una cohorte más numerosa, en la que se produjeron 399 muertes por cáncer pancreático, el consumo diario de carnes se asoció

con un aumento del riesgo, comparado con el no consumo (Hirayama, 1989). En una tercera cohorte de hombres blancos en los Estados Unidos, en la que ocurrieron 57 muertes por cáncer pancreático, consumos superiores de carnes se asociaron a incremento del riesgo ($RR = 3,0, 1,2-7,5$, para todas las carnes y $2,4, 1,0-6,1$, para carnes rojas) (Zheng y cols., 1993). En dos de estos estudios, las asociaciones para carnes se ajustaron en función del hábito de fumar (Mills y cols., 1988; Zheng y cols., 1993) y, en uno, se observó aumento del riesgo con un alto consumo total de carnes dentro de todos los estratos de fumadores de cigarrillos y bebedores de alcohol (Zheng y cols., 1993).

Diez estudios de casos y controles de cáncer pancreático han examinado algunos aspectos del consumo de carnes, todos estos estudios se realizaron en los Estados Unidos o en Europa (Gold y cols., 1985; Mack y cols., 1986; Norell y cols., 1986; Raymond y cols., 1987; Falk y cols., 1988; Olsen y cols., 1989; La Vecchia y cols., 1990; Farrow y Davis, 1990; Bueno de Mesquita y cols., 1991; Lyon y cols., 1993). Algunos han tratado a las carnes como grupo, mientras que otros han examinado solo alimentos individuales, de modo que los datos no pueden ser fácilmente agrupados para realizar un resumen.

De tres estudios que han informado sobre “todas las carnes” o “carne total”, dos notificaron aumentos moderados a graves del riesgo con alto consumo ($RP = 2,5, 1,2-5,1$, ajustadas en función del hábito de fumar, para >10 vs <5 porciones por semana y $1,6, p < 0,05$, para el quintil superior frente al inferior) (Farrow y Davis, 1990; Bueno de Mesquita, 1991), y uno no notificó asociación (La Vecchia y cols., 1990). Otro estudio no encontró asociación con el consumo elevado de “cortes de carne” (Raymond y cols., 1987). Un estudio realizado en los Estados Unidos, que informó específicamente sobre carnes rojas, no encontró asociación sustancial ni para hombres ni para mujeres ($RP = 1,4$, ns, para consumo elevado en cada uno) (Lyon y cols., 1993).

Seis estudios han notificado acerca del consumo de carne de res (Gold y cols., 1985; Mack y cols., 1986; Falk y cols., 1988; Olsen y cols., 1989; Farrow y Davis, 1990; Bueno de Mesquita y cols., 1991), con hallazgos combinados que oscilaron desde grandes aumentos del riesgo con consumo elevado (Farrow y Davis, 1990), pasando por la no asociación (Mack y cols., 1986) hasta asociación protectora (Bueno de Mesquita y cols., 1991). Siete estudios, que han informado sobre el consumo de carne de cerdo en general, han encontrado un aumento del riesgo con los mayores consumos (razones de posibilidades que oscilaron de $1,3$ a $2,4$ para

consumo elevado) (Mack y cols., 1986; Falk y cols., 1988; Olsen y cols., 1989; La Vecchia y cols., 1990; Farrow y Davis, 1990; Bueno de Mesquita y cols., 1991), con la excepción de un estudio realizado en Suiza que notificó una disminución del riesgo con una razón de posibilidades de $0,6 (0,3-1,2)$ para el consumo elevado de cerdo magro (Raymond y cols., 1987).

El consumo de diferentes tipos de carnes procesadas ha sido examinado en algunos estudios. Varios estudios han indicado un aumento del riesgo con el consumo elevado de tocino, jamón ahumado, salchichas y carnes con nitritos, pero, en otros estudios se han notificado asociaciones nulas para estas y otras carnes procesadas (Véase también la sección 4.7.3 sobre Alimentos curados y ahumados).

En la revisión realizada en 1996 sobre nutrición y cáncer pancreático, Howe y Burch concluyeron que, de 13 estudios epidemiológicos (12 de estos se han analizado más arriba), nueve evidenciaron cierto aumento del riesgo con consumo elevado de carnes, tres no probaron tal relación asociación y uno mostró asociación protectora.

Así, el balance de las pruebas epidemiológicas está en el sentido del aumento del riesgo del cáncer pancreático con el consumo elevado de carnes, aunque existe cierta inconsistencia en los datos y ningún tipo o categoría particular de carne emerge para explicar específicamente el aumento del riesgo.

Las pruebas epidemiológicas que consideran el contenido de grasas de la dieta sugieren que ni la grasa total ni las grasas saturadas son responsables del aumento del riesgo producido por el consumo elevado de carnes; de modo similar, las pruebas acerca de las proteínas no muestran asociación con el riesgo. Por ello, algún otro factor relacionado con el consumo de carnes debe ser responsable de las asociaciones observadas. Entre los candidatos se incluyen el colesterol (véase la sección 4.7.1.3) y los compuestos *N*-nitrosos o heterocíclicos aromáticos, que pueden ser inducidos en la carne por diversos modos de cocción o procesamiento. Si las aminas heterocíclicas son carcinógenas para el páncreas humano, entonces las diferencias en los métodos de cocción podrían explicar algunas de las inconsistencias notificadas en la literatura epidemiológica acerca del consumo de carnes (véase la sección 4.7.3.3).

Las dietas con alto contenido en carnes posiblemente incrementen el riesgo de cáncer pancreático, quizá particularmente en los mayores niveles y con ciertos métodos de preparación por lo común utilizados en las sociedades occidentales.

Aves

El estudio de una cohorte de hombres en los Estados Unidos observó un aumento del riesgo de cáncer pancreático con consumos elevados de pollo ($RR = 1,9$, $0,7-5,5$, para el cuartil superior, comparado con el inferior) (Zheng y cols., 1993).

De cuatro estudios de casos y controles, tres no han informado asociación entre el consumo de aves o pollos y el cáncer pancreático (Raymond y cols., 1987; Olsen y cols., 1989; Lyon y cols., 1993); el otro notificó un aumento del riesgo ($RP = 2,5$, $1,2-5,0$) para el consumo de pollo dos o más veces por semana, comparado con menos de uno por semana (Farrow y Davis, 1990).

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

Pescados

Un estudio prospectivo del cáncer pancreático examinó el consumo de pescado y notificó un riesgo relativo de $1,4$ ($0,6-3,7$, ns para la tendencia) para el cuartil más alto de consumo de todos los pescados (Zheng y cols., 1993).

Ocho estudios de casos y controles han informado sobre el consumo de pescado. Un estudio en los Países Bajos notificó un aumento moderado del riesgo con consumo elevado de pescado total ($RP = 1,8$, $p < 0,05$ para la tendencia, para el quintil superior) (Bueno de Mesquita y cols., 1991). Otro estudio realizado en los Estados Unidos notificó también un aumento moderado del riesgo con el consumo elevado de productos de mar en hombres ($RP = 1,9$, $p < 0,05$ para la tendencia) para un consumo de ocho o más veces por mes, comparado con menos de dos; no se encontró asociación en mujeres ($RP = 1,0$) (Falk y cols., 1988). Por otra parte, un estudio realizado en Australia encontró asociación protectora para el pescado, con casos que notificaron consumos significativamente inferiores al de los controles (Baghurst y cols., 1991). Los estudios restantes no informaron asociaciones estadísticamente significativas, con razones de posibilidades para consumos elevados de pescado (en general, o fritos/asados o ahumados) o mariscos que oscilaron entre $0,7$ y $1,3$ (Gold y cols., 1985; Norell y cols., 1988; Farrow y Davis, 1990; La Vecchia y cols., 1990; Lyon y cols., 1993).

Las pruebas que relacionan las dietas ricas en pescado con el cáncer pancreático son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Huevos

Dos estudios prospectivos de cáncer pancreático han examinado el consumo de huevos; uno de ellos, entre los Adventistas del Séptimo Día, encontró aumento del riesgo con consumo elevado, y el otro, en hombres estadounidenses, encontró una disminución del riesgo no significativa; los riesgos relativos fueron $2,5$ ($1,1-4,6$, $p = 0,05$ para la tendencia) para un consumo de tres a cuatro veces por semana, comparado con menos de una vez a la semana (Mills y cols., 1988), y $0,7$ ($0,2-2,2$, ns para la tendencia) para el cuartil superior de consumo de huevos y productos lácteos combinados, comparados con el inferior (Zheng y cols., 1993).

De seis estudios de casos y controles que han informado sobre el consumo de huevos, dos observaron un aumento del riesgo con consumos elevados; en un estudio realizado en los Países Bajos se notificó una razón de posibilidades de $2,2$ ($p < 0,05$; $p < 0,05$ para la tendencia) para el quintil superior (Bueno de Mesquita y cols., 1991); en el otro, realizado en Australia, los casos consumieron más huevos hervidos y tortillas como promedio que los controles ($p < 0,05$ para ambos) (Baghurst y cols., 1991). Los cuatro estudios restantes, realizados en Italia y en los Estados Unidos, no encontraron asociaciones sustanciales entre el consumo de huevos y el riesgo de cáncer pancreático (Gold y cols., 1985; Mack y cols., 1986; Farrow y Davis, 1990; La Vecchia y cols., 1990).

Tres de los ocho estudios epidemiológicos han encontrado un aumento del riesgo de cáncer pancreático con consumo elevado de huevos y el estudio restante no encontró relación.

Las pruebas sugieren que las dietas ricas en huevos pueden incrementar el riesgo de cáncer pancreático, pero son, todavía, insuficientes.

4.7.2.7 Leche y productos lácteos

De dos estudios prospectivos, ninguno ha notificado asociación estadísticamente significativa con el uso habitual de leche entera ($RR = 1,0$) (Mills y cols., 1988), o con el consumo elevado de productos lácteos y huevos combinados ($RR = 0,7$, $0,2-2,2$) (Zheng y cols., 1993).

De siete estudios de casos y controles que han examinado el consumo de leche o de cualquier tipo de producto lácteo, solo uno, realizado en los Estados Unidos, ha encontrado asociación estadísticamente significativa; esta fue un gran aumento del riesgo con el consumo elevado de productos lácteos en hombres ($RP = 2,2$, $p < 0,05$ para la tendencia) para un consumo de más de 68 veces por mes, comparado con me-

nos de 34 veces; no se evidenció asociación entre las mujeres (Falk y cols., 1988). Otro estudio, también realizado en los Estados Unidos, encontró una prueba más débil de aumento del riesgo (RP = 1,5, 0,9-2,7) para el consumo de productos lácteos al menos 39 veces por mes, comparado con 16 veces o menos (Olsen y cols., 1989). Sin embargo, un estudio posterior llevado a cabo en Italia, encontró algunas pruebas de disminución del riesgo (RP = 0,7, 0,4-1,04) para el consumo de leche en el tercil superior, comparado con el inferior (La Vecchia y cols., 1990).

En cuatro estudios de casos y controles que han examinado los productos lácteos como grupo, los resultados han sido combinados (RP = 0,8 (ns) a 2,2 ($p < 0,05$) para el consumo elevado (Falk y cols., 1988; Olsen y cols., 1989; Bueno de Mesquita y cols., 1991; Lyon y cols., 1993). Tres estudios que han informado sobre la leche, independiente de otros productos lácteos, han producido resultados combinados, pero asociaciones relativamente débiles (RP = 0,7 (ns) a 1,5 (ns) para un consumo elevado) (Raymond y cols., 1987; Farrow y Davis, 1990; La Vecchia y cols., 1990). Tres estudios que han examinado el consumo de queso no han observado relación con el riesgo (Farrow y Davis, 1990; La Vecchia y cols., 1990; Bueno de Mesquita y cols., 1991). Otro estudio tampoco encontró asociación para el consumo específico de productos fermentados de la leche (Bueno de Mesquita y cols., 1991).

Nueve estudios epidemiológicos del cáncer pancreático han examinado algunos aspectos del consumo de productos lácteos y han producido resultados inconsistentes pero de asociaciones mayormente débiles; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.2.8 Café, té y otras bebidas

Café

El cáncer pancreático, junto al cáncer de vejiga, ha sido uno de los cánceres más profundamente estudiados para evaluar el posible efecto del consumo de café. En 1981, un estudio de casos y controles generó interés cuando se notificó un incremento en dos o tres veces del riesgo con tres o más tazas por día (MacMahon y cols., 1981). Aunque las razones de posibilidades se ajustaron en función del hábito de fumar, el estudio recibió críticas por excluir a controles potenciales con enfermedades gastrointestinales, cáncer o enfermedades que se conoce se asocian con el hábito de fumar o un elevado consumo de alcohol; estas exclusiones pueden haber producido que el patrón de bebedores de café en el grupo control fuera diferente del de la población general (Feinstein y cols., 1981). En la década siguiente,

muchos estudios examinaron la relación entre bebedores de café y cáncer pancreático.

La Vecchia y cols. (1987) realizaron un análisis conjunto de ocho estudios epidemiológicos que se habían realizado hasta ese momento (1.464 casos en total), excluyendo el estudio que generó la hipótesis de MacMahon y cols. (1981), y calcularon una razón de posibilidades de 1,4 (1,1-1,8) para el consumo elevado de café, comparado con no consumo (ajustada en función de la edad, el sexo y el hábito de fumar).

Gordis (1990) revisó 30 estudios epidemiológicos que evaluaban la relación entre el café y el cáncer pancreático y concluyó que las pruebas no sustentaban la hipótesis de que el consumo de café aumenta el riesgo de cáncer pancreático. Para seis estudios de cohortes, Gordis encontró que todos concluían que no había un incremento significativo del riesgo de cáncer pancreático asociado con el consumo de café. Sobre 14 estudios de casos y controles, Gordis señaló, que en conjunto, estos no identificaban el consumo de café como factor de riesgo de importancia para el cáncer pancreático, aunque los resultados fueron algo inconsistentes a lo largo de los estudios. Algunos estudios indicaron aumentos del riesgo, pero estas asociaciones generalmente fueron débiles, no tenían un patrón dosis-respuesta o solo eran aplicables a un subgrupo particular (es decir, hombres o mujeres, no fumadores o fumadores, abstemios), o ambas cosas. Gordis señaló también que la exclusión en el grupo control de los individuos con enfermedades gastrointestinales o relacionadas con el hábito de fumar en algunos estudios pudo producir que el nivel de consumo de café en los controles fuera inferior a los esperados en un grupo de controles sanos, lo que posiblemente creara una asociación ficticia entre el consumo de café y el riesgo de cáncer pancreático.

En 1991, un Grupo de Trabajo del IARC evaluó 21 estudios de casos y controles y seis de cohortes (IARC, 1991); estos fueron en su mayoría los revisados por Gordis. El grupo concluyó que ninguno de los seis estudios de cohortes notificaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo y que ningún incremento no significativo se redujo luego de realizar el ajuste en función del hábito de fumar. Considerando los 21 estudios de casos y controles, se concluyó que 12 indicaron un aumento del riesgo; este aumento fue estadísticamente significativo en tres y hubo relación dosis-respuesta en dos. Un incremento no significativo del riesgo para el grupo de mayor exposición fue el hallazgo más común; este se tornó débil en algunos estudios luego de controlarse en función del hábito de fumar.

Siete estudios no notificaron asociación y uno encontró una débil asociación protectora. El Grupo del IARC concluyó que los datos, en conjunto, sugerían una débil relación positiva entre altos niveles de consumo de café y cáncer pancreático pero que el sesgo o la confusión producida por el hábito de fumar puede ser la explicación de esta asociación. Asimismo, concluyó que los datos relacionados con el café descafeinado, menores en número, fueron generalmente nulos.

Diez estudios prospectivos y 26 de casos y controles que han examinado el consumo de café en relación con el cáncer pancreático se presentan en los Cuadros 4.7.5 y 4.7.6. Estos incluyen los estudios revisados por Gordis y por el IARC, como ya se describieron, así

como estudios más recientes. Solo uno de los 10 estudios prospectivos informó una asociación estadísticamente significativa; se halló aumento del riesgo con el consumo diario de café, comparado con no diario, en una cohorte japonesa en la cual se produjeron 679 muertes por cáncer pancreático; cabe señalar que esta asociación no fue controlada en función del hábito de fumar (Hirayama, 1989). Siete de los 10 estudios prospectivos del Cuadro 4.7.5 tenían menos de 75 casos, por lo que la falta de hallazgos estadísticamente significativos no es sorprendente y aun podría ser compatible con una asociación débil o moderada. Los otros dos estudios grandes, con 450 y 127 casos, no notificaron asociación con el consumo de más de seis tazas al

CUADRO 4.7.5 CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER PANCREÁTICO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	FACTOR DE EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN	RIESGO RELATIVO (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES ^a
Snowdon, 1984, California, EUA	23.912 Adventistas del Séptimo Día: 71 defunciones	Consumo de café	³ 2 vs < 1 tazas/día	0,8 (0,4-1,6)**	Si	No ^b	No
Whittemore, 1985, EUA	50.000 alumnos uni- versitarios: 127 de- funciones	Consumo de café en la universidad	Si vs No	No asoc.	Si	Si	No
Nomura, 1986, Hawai, EUA	7.355 hombres japo- neses: 21 casos de incidencia	Ingestión de café	³ 5 vs 0 tazas/día	1,6**	Si	Si	No
Jacobsen, 1986, Noruega	16.555 hombres y mu- jeres: 63 casos de incidencia	Consumo de café	7 vs \leq 2 tazas/día	0,7** ^c	Si	No	Si
Mills y cols., 1988, California, EUA	13.664 hombres: 38 casos de incidencia	Consumo de café	7 vs \leq 2 tazas/día	0,7** ^d	Si	Si	Si
		Uso habitual de café común	³ diario vs nunca	2,2 (0,6-8,0)**	Si	Si	No
		Uso en el pasado de café común	³ diario vs nunca	0,7 (0,3-1,5)**	Si	No	No
Hiatt y cols., 1988, California, EUA	122.894 hombres y mujeres: 48 casos de incidencia	Uso de café	> 4 tazas/ día vs no bebedores	0,7 (0,2-1,9)	Si	Si	Si
Hirayama, 1989, Japón	265.118 hombres y mujeres: 679 de- funciones	Consumo de café	Diariamente vs no diariamente	Asoc. positiva* ^e	No	No	No
Zheng y cols., 1993, EUA	17.633 hombres blan- cos: 56 muertes	Consumo de café	³ 7 vs < 3 tazas/día	0,9 (0,3-2,4)	Si	Si	Si
Shibata y cols., 1994, California, EUA	13.979 ancianos en una comunidad de retiro: 65 casos de incidencia	Consumo de café	³ 4 vs < 1 tazas/día	0,9 (0,3-2,8)**	Si	Si	No
Friedman y van den Tede, 1993, California, EUA	175.000: 450 casos de incidencia	Café	> 6 vs \leq 6 tazas/día	1,0 (0,7-1,2)**	Si	Si	Si

* p \leq 0,05 para tendencias y/o comparación de niveles de consumo superior vs inferior
 ** p > 0,05 para tendencias y/o comparación de niveles de consumo superior vs inferior
^a Ajustados o pareados en función de una o más de las variables siguientes: residencia, origen étnico, nivel de glucosa en sangre, diabetes bajo tratamiento, índice de alcohol, raza, sitio de examen, fecha del primer chequeo
^b Se establece en el artículo que no se evidenció una asociación significativa o sugestiva luego de efectuarse el ajuste en función de la historia del hábito de fumar cigarrillos por regresión multivariada
^c RR = 1,0** entre 39 casos histológicamente confirmados
^d RR = 0,9** entre 22 casos histológicamente confirmados
^e Las tasas de mortalidad por cáncer pancreático fueron 78,4 y 14,5 por 100.000 (p = 0,01) para consumidores de café diariamente y no diariamente, en forma respectiva

CUADRO 4.7.6 CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER PANCREÁTICO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RAZÓN DE POSIBILIDADES	SEXO Y	AJUSTADOS SEGÚN	OTROS FACTORES ^b
				(95% IC)	EDAD	HÁBITO DE FUMAR	
MacMahon y cols., 1981, Massachu- setts y Rhode Island, EUA	369 mujeres y hombres	Bebedores de café	^a 5 vs 0 tazas/día	3,2*	Si	No	No
	151 mujeres	Bebedoras de café	^a 3 vs 0 tazas/día	2,7 (1,6-4,7)	Si	Si	No
			Consumidores vs no consumidores	2,3 (1,2-4,6)	Si	No	No
Lin y Kessler, 1981, EUA	109 mujeres y hombres	Consumo de café descafeinado	^b	Asoc. positiva*			
		Café común	nd	No asoc.	No	No	No
Severson, 1982, Washington EUA	22 mujeres y hombres	Consumo de café	Si vs No	1,0 (0,2-4,5)	Si	Si	No
Goldstein, 1982, California, EUA	91 mujeres y hombres	Bebedores de café	^c	No asoc.	No	No	No
Wynder y cols., 1983, EUA	122 mujeres	Bebedores de café	^a 6 vs 0 tazas/día	1,0 (0,5-1,8)	Si	Si	No
Kinlen y McPherson 1984, Reino Unido	153 hombres	Bebedores de café	^a 6 vs 0 tazas/día	1,0 (0,6-1,8)	Si	Si	No
	216 mujeres y hombres	Consumo de café	Diariamente vs nunca	0,9 (0,6-1,4)	No ^d	Si	Si
Gold y cols., 1985, Baltimore EUA	201 mujeres y hombres	Bebedoras de café	^a 3 vs 0 tazas/día	1,7 (0,7-4,0)**	Si	Si	No
	103 mujeres	Bebedoras de café	^a 5 vs 0 tazas/día	2,9 (0,6-14,5)**	Si	No	No
	94 hombres	Bebedores de café	^a 5 vs 0 tazas/día	1,3 (0,02-76,8)**	Si	No	No
Wynder y cols., 1986, EUA	111 mujeres	Consumo de café con cafeína	^a 3 vs < 1 tazas/día	0,6**e	Si	No	Si
		Consumo de café descafeinado	^a 3 vs < 1 tazas/día	0,9 (0,4-1,9)	Si	No	Si
		Consumo de café con cafeína	^a 3 vs < 1 tazas/día	1,5**e	Si	No	Si
	127 hombres	Consumo de café con cafeína	^a 3 vs < 1 tazas/día	0,7 (0,4-1,4)	Si	No	Si
		Consumo de café descafeinado	^a 3 vs < 1 tazas/día	0,7 (0,4-1,4)	Si	No	Si
Hsieh y cols., 1986, Massachusetts y Rhode Island, EUA	170 mujeres y hombres	Todos los cafés	^a 60.000 vs 0 tazas acumuladas	1,5 (0,8-2,8)	Si	No	No
		Café común	^a 60.000 vs 0 taza acumuladas	1,4 (0,8-2,7)	Si	No	No
		Café descafeinado	^a 60.000 vs 0 taza acumuladas	1,6 (0,8-2,9)	Si	No	No
	87 mujeres	Bebedoras de café	^a 5 vs 0 tazas/día	2,2 (0,8-6,0)	Si	No	No
	85 hombres	Bebedores de café	^a 5 vs 0 tazas/día	2,4 (1,0-5,8)	Si	No	No
Mack y cols., 1986, Los Ángeles, EUA	490 mujeres y hombres	Consumo de café	^a 5 vs < 1 tazas/día	2,0 (1,3-3,2) ^{f,g}	Si	No	Si
Norell y cols., 1986, Suecia	99 mujeres y hombres	Ingestión de café	^a 5 vs 0-1 tazas/día	1,0 (0,4-2,6) ^h	Si	No	No
La Vecchia y cols., 1987, Italia septentrional	150 mujeres y hombres	Consumo de café	^a 5 vs 0 tazas/día	1,1 (0,4-2,7)	Si	Si	Si
		Consumo de café descafeinado	^a 5 vs 0 tazas/día	0,9 (0,4-1,9)	Si	Si	Si
Raymond y cols., 1987, Suiza	88 mujeres y hombres	Café	^a 1,4 vs 0 tazas/día	1,3 (0,7-2,3) ^h	No	No	No
		Café instantáneo	Cualquiera vs 0 tazas/día	1,4 (0,8-2,4) ^h	No	No	No
Falk y cols., 1988, Louisiana, EUA	160 mujeres	Bebedoras de café	> 8 tazas/ día vs nunca	0,9**	Si	Si	Si
	203 hombres	Bebedores de café	> 8 tazas/ día vs nunca	1,4 (0,8-2,5)**	Si	Si	Si
Gorham, 1988, California, EUA	30 mujeres y hombres	Ingestión de café común	^a 3 vs < 3 tazas/día	1,9**i	Si	Si	Si
		Ingestión de café descafeinado	^a 1 vs < 1 taza/día	2,6 (0,8-8,6) ^j	Si	No	Si
Cuzick y Babiker, 1989, Inglaterra	216 mujeres y hombres	Consumo de café	^a 5 tazas /día vs ninguna	1,4**	Si	Si	No
Clavel y cols., 1989, París, Francia	63 mujeres	Consumo de café	^a 4 vs 0 tazas/día	9,6 (1,3-70,7)*	Si	Si	Si
Olsen y cols., 1989, Minnesota, EUA	98 hombres	Consumo de café	^a 4 vs 0 tazas/día	2,1 (0,5-8,9)**	Si	Si	Si
	212 hombres	Consumo de café	^a 7 vs < 1 tragos/día	0,6 (0,3-1,3) ^k	Si	Si	Si
Farrow y Davis, 1990, Washington EUA	148 hombres	Consumo de café común	^a 6 vs 0 tazas/día	1,1 (0,5-2,4)	Si	Si	Si
		Consumo de café descafeinado	Bebedores regula- res vs no bebedores	0,9 (0,4-1,9)	Si	No	No

CUADRO 4.7.6 (CONTINUACION)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN ^a	RAZÓN DE	AJUSTADOS SEGÚN		
				POSIBILIDADES (95% IC)	SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTROS FACTORES ^b
Baghurst y cols., 1991, Adelaida, Australia	104 mujeres y hombres	Café	ⁱ	Asoc. protec- tora**	Sí	No	No
Bueno de Mes- quita y cols., 1991, Países Bajos	176 mujeres y hombres	Café entero	³ 11.840 vs < 6.193 li- tros/tiempo de vida	0,6 (0,3-1,2)**	Sí	Sí	Sí
		Café molido	³ 11.508 vs < 5.731 li- tros/tiempo de vida	0,8 (0,4-1,6)**	Sí	Sí	Sí
		Café instantáneo	³ 618 vs 0 litros/ /tiempo de vida	0,9 (0,5-1,7)**	Sí	Sí	Sí
		Café con cafeína	³ 11.769 vs < 6.098 li- tros/tiempo de vida	0,7 (0,3-1,5)**	Sí	Sí	Sí
		Café descafeinado	³ 476 vs 0 litros/ /tiempo de vida	1,1 (0,5-2,5)**	Sí	Sí	Sí
Ghadirian y cols., 1991, Quebec, Canadá	179 mujeres y hombres	Café entero	Quintil superior vs nunca bebedor	0,6 (0,2- 1,6)**	Sí	Sí	Sí
		Café común	Quintil superior vs nunca bebedor	0,8 (0,3-2,0)**	Sí	Sí	Sí
		Café descafeinado	Quintil superior vs nunca bebedor	0,8 (0,3-1,9)**	Sí	Sí	Sí
		Café de borra	Quintil superior vs nunca bebedor	0,8 (0,3-1,8)**	Sí	Sí	Sí
		Café de borra descafeinado	Quintil superior vs nunca bebedor	1,1 (0,2-5,8)**	Sí	Sí	Sí
		Café instantáneo	Quintil superior vs nunca bebedor	0,7 (0,3-1,5)**	Sí	Sí	Sí
		Café descafeinado instantáneo	Quintil superior vs nunca bebedor	1,1 (0,4-2,9)**	Sí	Sí	Sí
Jain y cols., 1991, Toronto, Canadá	249 mujeres y hombres	Consumo de café en toda la vida	³ 1.100 tazas/año vs ninguno	0,9 (0,4- 1,8)	Sí	Sí	Sí
Lyon y cols., 1992b Utah, EUA	149 mujeres y hombres	Consumo de café	³ 50.000 vs 0-2.000 ta- zas/toda la vida	2,4 (1,2-4,9) ^{m,n}	Sí	Sí	Sí
Mizuno y cols., 1992, Japón	124 mujeres y hombres	Café	Cada día (grupo re- ferencia) nd	0,8 (0,5-1,4)	Sí	No	No
Zatonski y cols., 1993, Opole, Polonia	110 mujeres y hombres	Café	Siempre vs nunca	0,6 (0,3-0,97) ^o	Sí	Sí	Sí
		Café	Cuartil superior vs nunca	0,5 (0,2-1,0) ^p	Sí	Sí	Sí

* p ≤ 0,05 para tendencias y/o comparaciones del nivel de consumo superior vs inferior

** p > 0,05 para tendencias y/o comparaciones del nivel de consumo superior vs inferior

nd: información no disponible o no clara en el artículo original

^a Ajustados o pareados en función de uno o más de los siguientes aspectos: consumo de té, raza, hospital, año de la entrevista, ocupación, consumo de alcohol, tipo de encuestado, residencia, ingresos, historia de diabetes mellitus, consumo de frutas, etnia, fecha de muerte, origen extranjero, nivel educacional, consumo de carne, consumo de hortalizas, consumo total de energía, consumo de proteínas ajustado en función de las calorías, consumo de calcio ajustado en función de las calorías, consumo de otros tipos de café (ejemplo, común, descafeinado, de borra, instantáneo), consumo de fibras, religión, condado de residencia, instituto.

^b Más casos bebieron café descafeinado que los controles (41% vs 25%) (p < 0,001)

^c La proporción de casos bebedores de café no fue diferente a la proporción de controles (82% vs 76%) (p > 0,10)

^d RP de los análisis estratificados en función del sexo fue similar para hombres y mujeres

^e RP calculada a partir de los datos del artículo original

^f RP = 3,4 (1,4-8,1) para 124 parejas pareadas entrevistadas directamente

^g Para mujeres, la asociación positiva fue evidente para fumadoras habituales o recientes, pero no para nunca o ex fumadoras; para hombres, la asociación fue observable en ambos grupos.

^h 90% intervalo de confianza

ⁱ La asociación fue observable en fumadores habituales pero no en los no fumadores, con razones de posibilidades de 4,3 (2,0-9,2) y 1,1 (0,0-5,8) respectivamente

^j La asociación fue evidente en fumadores habituales pero no en los nunca fumadores, con razones de posibilidades de 5,5 (p < 0,05) y 1,0(ns), respectivamente

^k RP = 0,7 (0,3-1,6) para sujetos en nombre de quienes contestaron los cónyuges

^l Los casos consumían menos café como promedio que los controles (0,05 < p < 0,10)

^m RP de los análisis estratificados en función del sexo fueron 1,7 (0,6-4,9) para mujeres y 3,6 (1,3-10,0) para hombres

ⁿ RP para los análisis estratificados en función del hábito de fumar fueron 1,7 (0,6-5,0) para no fumadores y 6,7 (3,0-15,3) para los que fumaban ³25 paquetes/año

^o RP= 0,5 (0,3-1,2) para 31 casos entrevistados directamente

^p RP= 0,3 (0,1-1,4) para 31 casos entrevistados directamente

día, comparado con el de seis o menos tazas, ni con una historia de consumo de café en la etapa universitaria, respectivamente (Friedman y cols., 1993; Whittemore y cols., 1985).

De los 26 estudios de casos y controles que aparecen en el Cuadro 4.7.6, cinco notificaron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer pancreático con consumos elevados de café. En estudios individuales, esta asociación solo se observó para café descafeinado (Kessler, 1981; Lin, 1981), no fue ajustada en función del hábito de fumar (Mack y cols., 1986), fue estadísticamente significativa tanto solo para mujeres (Clavel y cols., 1989) como solo para hombres (Lyon y cols., 1992), o fue estadísticamente significativa solo para grandes fumadores, lo que sería compatible con la posibilidad de confusión residual por el hábito de fumar (Lyon y cols., 1992); el otro estudio ha sido criticado por los criterios de exclusión utilizados en la selección de los controles (MacMahon y cols., 1981) (véase arriba). Veinte estudios no notificaron asociación estadísticamente significativa; en tres de ellos las razones de posibilidades para los mayores consumos fueron al menos de 1,5, en 12 estaban entre 0,75 y 1,5 (o se dijo que “no había asociación”, pero no se presentaron los valores), y en cinco fueron de 0,75 o inferiores. Solo un estudio realizado en Polonia mostró asociación protectora estadísticamente significativa para el consumo de café (Zatonski y cols., 1993).

Ocho estudios de casos y controles han examinado el consumo de café descafeinado (véase el Cuadro 4.7.6). Uno notificó un aumento del riesgo estadísticamente significativo (Kessler, 1981; Lin, 1981), dos encontraron aumentos en el riesgo no significativos estadísticamente (Hsieh y cols., 1986; Gorham y cols., 1988), cuatro no hallaron asociaciones sustanciales (La Vecchia y cols., 1987; Farrow y Davis, 1990; Bueno de Mesquita y cols., 1991; Ghadirian y cols., 1991), y uno informó una disminución del riesgo (para hombres, pero no para mujeres) que no fue estadísticamente significativa (Wynder y cols., 1986). Los cambios en el procesamiento y en el consumo de café descafeinado durante los decenios de 1970 y 1980 limitan algo la capacidad de evaluar la relación con el riesgo de cáncer pancreático en estudios epidemiológicos.

En 1970, un estudio ecológico comparó la variación geográfica en las tasas de mortalidad por cáncer pancreático y el consumo de café y comprobó una correlación (mayor consumo con mayores tasas) ($p = 0,008$) (Stocks, 1970). Otro estudio ecológico internacional, que examinó el consumo per cápita de café y las tasas de mortalidad por cáncer pancreático en 22

países, notificó una correlación similar ($r = 0,6$ tanto para hombres como para mujeres; $p < 0,005$), que siguió siendo estadísticamente significativa luego de ser ajustada en función del consumo per cápita de grasa total o saturada, colesterol, cigarrillos, tabaco o ingreso nacional ($r = 0,4-0,7$; $p < 0,05$) (Binstock y cols., 1983). Un estudio ecológico realizado en Italia notificó correlaciones moderadas entre el consumo de café y las tasas de mortalidad por cáncer pancreático en 20 regiones ($r = 0,3$ para hombres y $0,5$ para mujeres) (Decarli y La Vecchia, 1986).

Un análisis ecológico de la tendencia en el tiempo del consumo de café (de 1940 a 1960) y la mortalidad por cáncer pancreático (de 1950 a 1970) en 16 países mostró correlaciones ($r = 0,6$ en hombres y $0,7$ en mujeres, con ajustes en función de los cambios en el hábito de fumar), aunque la fuerza de estas asociaciones disminuyó luego de excluir al Japón, donde de manera inusual habían ocurrido cambios en el período de posguerra tanto en la dieta como en las tasas de cáncer pancreático (Cuckle y Kinlen, 1981). Las comparaciones de las tendencias en el tiempo en los Estados Unidos y en el Reino Unido han indicado también aumentos, tanto en el consumo de café como en las tasas de cáncer pancreático, desde la década de 1940 (Spector, 1981; Benarde y Weiss, 1982).

En un experimento realizado en animales, el consumo de café a largo plazo tuvo un efecto inhibitor sobre la carcinogénesis pancreática promovida por grasas alimentarias en ratas y hámsters (Woutersen y van Garderen-Hoetmer, 1989).

El café contiene cafeína y otras metilxantinas que se han demostrado son clastogénicas in vitro. Los compuestos fenólicos fácilmente oxidables del café actúan también como catalizadores para la formación de *N*-nitrosamina a partir de las sales de nitrito en el pH gástrico (Challis y Barlett, 1975). El tricloroetileno, solvente que se utilizó en la extracción de cafeína para la producción de café descafeinado hasta 1977, demostró ser un mutágeno bacteriano y puede ser carcinogénico en mamíferos (véase Wynder y cols., 1986).

Existe la posibilidad de que los aumentos en el riesgo con consumos mayores de café, observados en algunos estudios, puedan ser el resultado de malas interpretaciones residuales producidas por el hábito de fumar o por factores alimentarios, por ejemplo, se ha demostrado que el consumo de frutas es menor en grandes bebedores de café (Falk y cols., 1988), de manera que la asociación con el consumo de café podría fácilmente atribuirse al bajo consumo de frutas; el panel ha concluido que un alto consumo de frutas probablemente disminuya el riesgo (véase la sección 4.7.2.3).

En resumen, existen muchas pruebas sobre la relación entre el consumo de café y el cáncer pancreático. Muchos de los datos analíticos epidemiológicos no indican relación. Pocos estudios, si es que existe alguno, han demostrado un aumento en el riesgo de moderado a fuerte en la relación dosis-respuesta, lo cual es consistente también en más de un subgrupo después de realizar el ajuste apropiado en función del hábito de fumar; una característica notable de algunos de los estudios con hallazgos positivos ha sido también una crítica coherente en relación con la selección de los grupos de comparación.

Niveles elevados de consumo de café probablemente no tengan relación con el riesgo de cáncer pancreático.

4.7.2.12 Té

Un Grupo de Trabajo del IARC examinó las pruebas sobre el consumo de té y el riesgo de cáncer pancreático (IARC, 1991). Encontraron que la mayoría de los estudios no comprobaron asociaciones significativas. Se concluyó que tres de cuatro estudios prospectivos no demostraron asociaciones (Heilbrun y cols., 1986; Hiatt y cols., 1988; Kinlen y cols., 1988), en tanto uno documentó una asociación protectora para bebedores de té ($RR = 0,5$, $0,3-0,9$), comparados con no bebedores (Whittemore y cols., 1983). Se concluyó además que cinco de seis estudios de casos y controles no demostraron asociación (MacMahon y cols., 1981; Mack y cols., 1986; La Vecchia y cols., 1987; Raymond y cols., 1987; Cuzik y Babiker, 1989), y que el estudio restante notificó un gran incremento, estadísticamente significativo, del riesgo con el consumo de 10 o más tazas por día ($RP = 2,6$), comparado con dos o menos (ajustado en función del hábito de fumar y del consumo de café) en el Reino Unido (Kinlen y McPherson, 1984).

Después que el IARC realizó esta revisión, el estudio de una cohorte de residentes en una comunidad de pensionados de los Estados Unidos informó una asociación protectora, con un riesgo relativo ajustado en función del hábito de fumar de $0,4$ ($0,1-1,2$) para dos o más tazas por día comparado con menos de una taza por día (basado en 63 casos) (Shibata y cols., 1994); otro estudio de una cohorte realizado en mujeres estadounidenses, no notificó asociación sustancial (RR ajustado en función del hábito de fumar = $0,8$, $0,3-2,2$; ns para la tendencia) de dos o más tazas de té por día, comparado con el consumo de menos que mensualmente (basado en 34 casos) (Zheng y cols., 1996).

De cinco estudios de casos y controles publicados desde la revisión del IARC, tres, realizados en Italia,

los Países Bajos y Canadá, no comprobaron asociación entre el consumo de té y el cáncer pancreático (Jain y cols., 1991; Bueno de Mesquita y cols., 1992; La Vecchia y cols., 1992). Otros dos estudios han mostrado asociaciones protectoras. En un estudio realizado en Polonia se observó una razón de posibilidades ajustada en función del hábito de fumar de $0,2$ ($0,1-0,5$, $p < 0,001$ para la tendencia) para los cuartiles superiores, en comparación con no consumo (Zatonski y cols., 1993); en el otro, realizado en el Japón, se observó una disminución del riesgo con el consumo diario de té negro ($RP = 0,5$, $0,2-1,5$), en tanto se notificó un aumento del riesgo para grandes consumidores de té verde ($RP = 1,9$, $1,1-3,6$, para cinco o más tazas por día) (Mizuno y cols., 1992).

Aunque en unos pocos estudios epidemiológicos han sido observadas fuertes asociaciones estadísticamente significativas, queda la posibilidad de que se produzca error relacionado con el hábito de fumar. El consumo de té puede que se asocie con mayor frecuencia al hábito de fumar en algunas poblaciones y con menor frecuencia en otras; por tanto, el sentido que toma este error potencial puede ser distinto en estudios diferentes. En algunas poblaciones, el consumo de té puede asociarse a factores alimentarios que se piensa son de importancia para el cáncer pancreático, por ejemplo, en las mujeres del estudio de Iowa, las bebedoras de té tenían más posibilidad de estar en el cuartil superior de consumo de hortalizas y frutas (Zheng y cols., 1996), de manera que cualquier asociación con el consumo de té podría confundirse con el consumo de hortalizas y frutas, el cual se ha concluido que probablemente proteja contra el cáncer pancreático.

El té contiene compuestos tales como los flavonoides y los polifenoles que se ha propuesto que ayudan a proteger contra el cáncer, por otra parte, se ha postulado que la cafeína incrementa el riesgo de cáncer (véase el capítulo 6.9 para más detalles).

Cuatro de seis estudios de cohortes y ocho de 11 estudios de casos y controles no han indicado asociación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer pancreático. Los estudios restantes han presentado resultados mixtos, la mayoría, algún grado de disminución del riesgo, aunque estos hallazgos pueden ser el resultado de interferencias producidas por el hábito de fumar o el consumo de hortalizas y frutas.

El consumo elevado de té posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer pancreático.

4.7.3 PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS**4.7.3.1 Aditivos****Nitritos y nitratos**

Dos estudios de casos y controles de cáncer pancreático, realizados en el Canadá y Australia, han informado acerca del consumo alimentario de nitratos y nitritos. Para los nitratos, un estudio no observó asociación significativa, mientras que el otro encontró una fuerte asociación protectora; las razones de posibilidades ajustadas en función del consumo de energía y el hábito de fumar para los cuartiles de consumo más elevados fueron 0,8 (0,4-1,8) y 0,5 (0,2-0,9, $p = 0,03$ para la tendencia), respectivamente (Baghurst y cols., 1991; Ghadirian y cols., 1991). Para los nitritos, ninguno de los estudios encontró asociación sustancial, con razones de posibilidades de 1,4 (0,5-4,1) y 0,9 (0,5-1,8) para los cuartiles superiores, respectivamente.

Las pruebas que relacionan el consumo de nitritos y nitratos con el riesgo de cáncer pancreático son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.7.3.2 Alimentos curados y ahumados

El consumo de diferentes carnes procesadas, incluidas principalmente las carnes curadas y ahumadas, ha sido examinado en algunos estudios epidemiológicos. El estudio de una cohorte realizado en hombres de los Estados Unidos no encontró asociación estadísticamente significativa con el consumo de carnes o pescados salados o ahumados ($RR = 1,5, 0,6-3,4$, para los consumos superiores) (Zheng y cols., 1993).

Un estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos notificó un aumento estadísticamente no significativo en el riesgo con los consumos superiores de tocino o salchichas, pero no asociación con salchichón de Bolonia o salame, o carne de res ahumada (Gold y cols., 1985). Un estudio de casos y controles llevado a cabo en Suecia informó también un incremento del riesgo con el consumo de tocino o jamón ahumado una vez o más por semana, comparado con menos que semanalmente ($RP = 1,8, 1,0-3,4$) (Norell y cols., 1986). Un tercer estudio de casos y controles realizado en los Estados Unidos comprobó un aumento del riesgo con consumos elevados de carnes nitradas para hombres ($RP = 2,8, 1,3-5,7$), pero no para mujeres ($RP = 1,1, 0,5-2,4$) (Lyon y cols., 1993).

Así, en general, cuatro estudios epidemiológicos han notificado aumento del riesgo de cáncer pancreático con consumos elevados de carnes o pescados ahumados o curados, aunque no se encontró incremento del

riesgo para cada tipo de carne o pescado ahumado o curado en cada estudio, y el aumento del riesgo tampoco fue siempre estadísticamente significativo.

Los alimentos curados y ahumados contienen compuestos *N*-nitrosos, los que pueden ser activados en el hígado y transportados por la corriente sanguínea hasta el páncreas; es posible que estos compuestos desempeñen un papel en el cáncer pancreático humano (Anderson y cols., 1996). (Véase también el capítulo 7.5.)

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido de carnes o pescados curados o ahumados pueden incrementar el riesgo de cáncer pancreático, pero son aún insuficientes.

4.7.3.3 Cocción**Asado (a la parrilla) y a la barbacoa y fritos**

En un estudio de casos y controles realizado en Suecia (Norell y cols., 1986) acerca del consumo de carne frita o a la parrilla se demostró asociación con marcado aumento del riesgo; las razones de posibilidades para consumo diario versus menos que semanal fueron 13,4 (2,4-74,7) en comparación con los controles de la población y 4,6 (1,2-18,2) en comparación con controles hospitalarios. El pescado frito o a la parrilla también se asoció a un incremento del riesgo de cáncer pancreático. No hubo asociación con otras carnes que no hubiesen sido fritas o cocidas a la parrilla. Los alimentos muy fritos se han asociado también a un aumento del riesgo al menos en un estudio de casos y controles (Farrow y Davis, 1990).

Se ha demostrado que en humanos que han consumido una comida de puerco frito o tocino se excretan niveles detectables de mutágenos en la orina (Baker y cols., 1982). Cuando las grasas se calientan a temperaturas elevadas, como las necesarias para freír, se forma una variedad de productos oxidativos; se ha demostrado que algunos de ellos incrementan los tumores pancreáticos en experimentos realizados en animales (Sugimura, 1985; Tanaka y cols., 1985). Pruebas realizadas en bacterias han indicado que el material tostado y quemado obtenido a partir de proteínas calentadas durante la cocción contiene aminas heterocíclicas que son altamente mutagénicas y carcinogénicas (Sugimura y Nagao, 1982; Sugimura y Sato, 1983).

Existen diferencias en los niveles de compuestos aromáticos heterocíclicos formados en las carnes y pescados, dependiendo del método, tiempo y temperatura de cocción (Felton y Knize, 1991). Al freír y cocinar a la parrilla se producen compuestos mutagénicos; al hervir también se producen mutágenos, pero mucho

más lentamente (Spingarn y Weisburger, 1979). En contraste, no se produce actividad mutagénica poniendo las carnes en un microondas aun utilizando períodos de cocción tres veces superiores a los normales mientras que se forman altos niveles de mutágenos al cocinarlos en la sartén (Nader y cols., 1981). Si las aminos heterocíclicos son carcinogénicos para el páncreas humano, entonces las diferencias en los mé-

todos de cocción podrían explicar algunas de las inconsistencias informadas en la literatura para el consumo de carnes y el riesgo de cáncer pancreático.

Las pruebas que relacionan las dietas con contenido elevado en alimentos asados a la parrilla y fritos y el cáncer pancreático son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.