

4.6 Estómago

El cáncer de estómago es el segundo cáncer más común en términos de incidencia y como causa de mortalidad en todo el mundo. Se calcula que en 1996 se produjeron 1 millón de casos, lo que representa el 10% de todos los nuevos casos de cáncer.

La incidencia de este cáncer y las muertes debidas a él están por lo general disminuyendo en todo el mundo, sobre todo en los países desarrollados. El cáncer de estómago es uno de los dos cánceres principales cuyo riesgo, de acuerdo con el consenso general, se modifica predominantemente por los alimentos y la nutrición.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Las pruebas de que las dietas ricas en hortalizas y frutas protegen contra el cáncer de estómago son convincentes. Las pruebas de que la refrigeración protege contra este cáncer (al facilitar el consumo, a lo largo de todo el año, de hortalizas y frutas y, probablemente, reducir la necesidad de utilizar sal como preservativo) también son convincentes. La vitamina C contenida en hortalizas, frutas y otros alimentos de origen vegetal, probablemente ejerza un efecto protector.

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER DE ESTÓMAGO

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

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente	Hortalizas y frutas ^a Refrigeración ^b		
Probable	Vitamina C	Alcohol ^c	Sal Café
Proceso de salado			Té negro Nitratos ^e
Possible	Carotenoides Componentes allium	Azúcar Vitamina E	Féculas ^d Carnes
y pesca-	Cereales integrales	Retinol	dos
asados/ asados/	Té verde	/parrilla	
Insuficiente curadas	Fibra		Carnes
nitrosaminas	Selenio		N/-
	Ajo		

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

^a En particular, la prueba es más abundante y consistente para las hortalizas crudas, las del género Allium y los cítricos

^b Indirectamente, al reducir el uso de sal y el riesgo de contaminación

^c El alcohol probablemente no esté relacionado con el cáncer de estómago propiamente, pero es posible que incremente el riesgo de cáncer del cardias gástrico en particular

^d Véanse los Recuadros 5.2.1 y 5.2.2 para el análisis de féculas y alimentación en las zonas rurales con bajo contenido en micronutrientes

^e De las hortalizas

Las dietas con alto contenido en sal, añadida en las manufacturas y en la mesa y en forma de alimentos salados, es probable que incrementen el riesgo de cáncer de estómago.

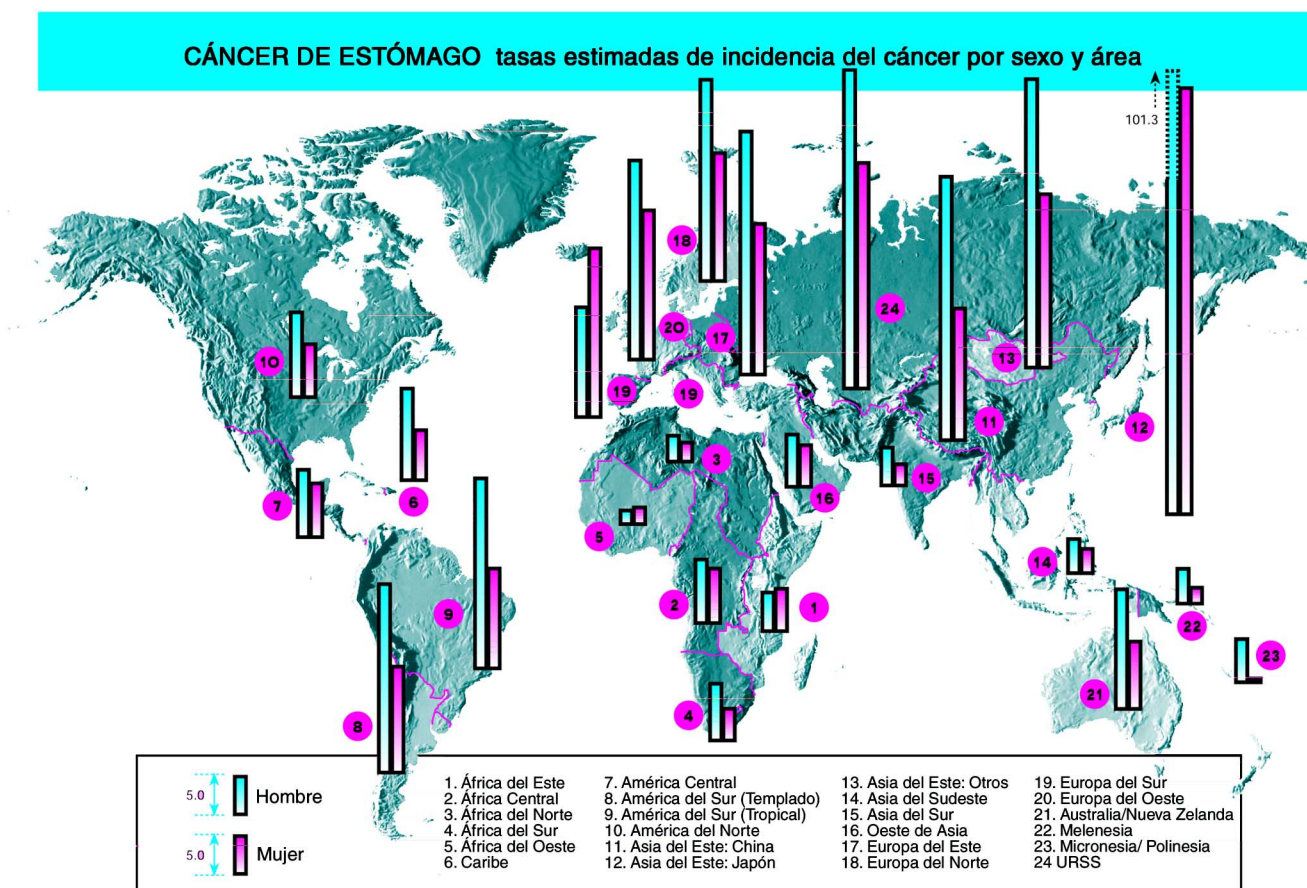
El panel señala que las dietas ricas en cereales integrales, carotenoides y compuestos Allium, y también el té verde, posiblemente reduzcan el riesgo de cáncer de estómago; que el consumo regular de carnes o pescados cocinados por procedimientos que utilizan el fuego directo posiblemente incremente el riesgo; y que el alcohol posiblemente aumente el riesgo de cáncer del cardias gástrico.

Las pruebas sugieren que las dietas monótonas con elevado contenido de alimentos ricos en féculas aumentan el riesgo de cáncer de estómago. Se concluye que este aumento probablemente se deba a que estas dietas son deficientes en constituyentes alimentarios protectores.

El consumo regular de café y té negro probablemente no modifique el riesgo de cáncer de estómago; de igual modo, el alcohol no afecta al riesgo en otros lugares del estómago excepto en el cardias.

Una importante causa no alimentaria establecida de cáncer de estómago es la infección por la bacteria *Helicobacter pylori*, ya sea en forma independiente o por interacción con factores nutricionales.

Los medios más efectivos de prevenir el cáncer de estómago son consumir dietas con alto contenido de hortalizas y frutas y bajas en sal, y utilizar la refrigeración para alimentos perecederos, tanto industrial como domésticamente.



INTRODUCCIÓN

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de estómago es el segundo cáncer más común en el mundo. En 1996 se estimó que existían más de 1 millón de nuevos casos diagnosticados en todo el mundo (OMS, 1997), lo que constituye cerca del 10% de todos los nuevos cánceres.

Casi dos tercios de todos los cánceres se registran en países en desarrollo; en 1996 ascendieron a 639.000 casos. Las estadísticas mundiales de mortalidad por cáncer de estómago y de incidencia de este cáncer muestran una variación geográfica característica (Aoki y cols., 1992; Parkin y cols., 1992). Las tasas más elevadas se encuentran en Japón, América Central y del Sur y Asia oriental. En países desarrollados, las tasas han disminuido en forma estable; Australia, Canadá y Estados Unidos presentan las tasas más bajas. Sin embargo, se observa una inversión de esta tendencia para los cánceres localizados en el cardias (parte superior del estómago).

En conjunto, las tasas de cáncer de estómago son 50% más bajas en las mujeres (379.000 casos nuevos en 1996) que en los hombres (634.000 casos nuevos en 1996) (Aoki y cols., 1992; Parkin y cols., 1992; OMS, 1997).

Las personas que emigran de países o zonas de alto riesgo hacia zonas de bajo riesgo tienden a mantener las características de alto riesgo de la población de origen, mientras que su descendencia adquiere un riesgo cercano al del país huésped (Mirvish, 1983; Howson y cols., 1986). El bajo nivel socioeconómico se muestra consistentemente asociado al alto riesgo (Mirvish, 1983; Howson y cols., 1986).

La supervivencia en los pacientes con cáncer de estómago es baja, con una tasa de supervivencia a los cinco años de hasta el 20%. Esta cifra mejora a 60% si el tumor está localizado en el estómago; pero muy pocos casos se diagnostican en esta etapa (alrededor del 18%) debido a lo inespecífico de los síntomas. En 1996, la mortalidad atribuible al cáncer de estómago se estimó en 835.000 personas, el 11,8% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGÉNESIS

Por lo general, se considera que los principales factores que modifican el riesgo de cáncer de estómago son ambientales y, en particular, alimentarios.

Entre los factores no alimentarios, recientemente se ha identificado a la infección por *Helicobacter pylori* como importante causa de cáncer de estómago, como

un resultado de la asociación consistente entre la infección y el cáncer de estómago, especialmente en estudios prospectivos de cohortes (Forman, 1991). Sin embargo, la sola infección por *H. pylori* no parece ser suficiente para producir el cáncer de estómago, ya que tasas de prevalencia que alcanzan niveles tan elevados como 40-60% en varias poblaciones adultas con bajo riesgo de cáncer de estómago, son diferentes a las del propio cáncer y no muestran discrepancias entre hombres y mujeres (Forman, 1991; Grupo de Estudio Eurogast, 1993).

Como ya se ha señalado (US Surgeon General, 1982), estudios prospectivos de cohortes han observado en forma consistente un pequeño exceso del riesgo de cáncer de estómago entre fumadores comparados con no fumadores, con una relación dosis-respuesta en algunos estudios. Trabajos recientes han respaldado el punto de vista de que el hábito de fumar es un factor de riesgo (Kono y cols., 1987; Nomura y cols., 1990; Kneller y cols., 1991; Kato y cols., 1992).

Correa (1988, 1992) ha propuesto un modelo de etapas múltiples para la carcinogénesis gástrica, según el cual diferentes factores alimentarios y no alimentarios participan en el proceso del cáncer en distintas etapas.

Varios elementos de prueba sugieren que las lesiones precancerosas, entre las que se incluyen la gastritis atrófica crónica y la metaplasia intestinal, se correlacionan íntimamente con la variación geográfica del cáncer de estómago. Es sabido que la gastritis atrófica crónica aumenta el riesgo de cáncer de estómago. Lesiones metaplásicas rodean a los carcinomas de tipo intestinal, y en ellas surgen carcinomas pequeños. Correa (1988) propuso la siguiente secuencia: mucosa normal; gastritis superficial; gastritis atrófica crónica; metaplasia intestinal; displasia y carcinoma.

La infección por *H. pylori* y el consumo excesivo de sal están implicados en el desarrollo de la gastritis superficial y la gastritis atrófica crónica. La sal puede ejercer también un efecto promotor en etapas posteriores. Los carotenoides y otros componentes de la dieta con capacidad antioxidante pueden suprimir la progresión de la gastritis atrófica al carcinoma. La nitrosación (Correa, 1988) y la formación de compuestos carcinogénicos del tipo *N*-nitroso (Mirvish, 1983) puede o no tener importancia para el proceso (Forman, 1991).

EL SIGUIENTE FACTOR NO ALIMENTARIO AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO:

· Infección bacteriana por *Helicobacter pylori*

EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES

El informe de la Academia Nacional de Ciencias denominado *Nutrition and Cancer* (NAS, 1982) resume las pruebas que sugieren que las hortalizas crudas, la vitamina C y la leche protegen contra el cáncer de estómago, y que el consumo frecuente de alimentos ahumados y encurtidos con sal, y de alimentos que contienen nitratos y nitritos puede aumentar el riesgo. El informe posterior, *Diet and Health* (NAS, 1989), estableció que bajos niveles de consumo de hortalizas y frutas frescas, así como el consumo de grandes cantidades de alimentos preservados con sal, son factores que aumentan el riesgo de cáncer de estómago, y concluyeron que “los cambios alimentarios que se alejan de este patrón pueden explicar la gran disminución en la mortalidad por cáncer de estómago que se ha verificado en los Estados Unidos en los últimos 50 años”. Esta conclusión se repitió en el informe de 1990, *Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases* (OMS, 1990).

REVISIÓN

4.6.1 COMPONENTES ALIMENTARIOS

4.6.1.1 Carbohidratos

Carbohidratos totales

Siete estudios de casos y controles y uno de cohorte han investigado la relación entre el consumo total de carbohidratos y el cáncer de estómago; algunos han sido ajustados en función del consumo total de calorías (Buiatti y cols., 1990; Ramon y cols., 1993; González y cols., 1994; Hansson y cols., 1994) o del consumo total de alimentos (Risch y cols., 1985), mientras que otros no (Correa y cols., 1985; Graham y cols., 1990; Kneller y cols., 1991). Las estimaciones del riesgo en estos ocho estudios oscilaron entre 0,6 y 1,6 para los niveles de consumo superiores. El estudio prospectivo de cohorte notificó un aumento moderado del riesgo con mayor consumo de carbohidratos totales, con un riesgo relativo no ajustado en función de la energía de 1,6 ($< 0,05$) para el cuartil de consumo superior (Kneller y cols., 1991). De cinco estudios de casos y controles ajustados en función del consumo total de calorías o alimentos, dos encontraron aumentos del riesgo moderados pero estadísticamente significativos (Risch y cols., 1985; Ramón y cols., 1993), dos mostraron disminuciones débiles del riesgo que fueron estadísticamente significativas (Hansson y cols., 1994) o no significativas (González y cols., 1994), y uno no encontró prácticamente asociación (Buiatti y cols., 1990). En uno de dos estudios de casos y controles, de los que no se dispone la ingestión total de calorías, se halló un débil incre-

mento estadísticamente significativo del riesgo con el consumo total de carbohidratos (Graham y cols., 1990), y en el otro no se comprobó asociación material (Correa y cols., 1985).

El panel ha decidido que es improbable que los estudios sobre el consumo total de carbohidratos tengan importancia como resultado de las marcadas diferencias entre los distintos tipos de carbohidratos, en especial almidones y azúcares. Por tanto, el panel ha decidido no establecer ninguna conclusión sobre los carbohidratos como tales. Conclusiones individuales se hacen en las secciones siguientes para el almidón, el azúcar y la fibra.

Almidón

No todos los estudios sobre consumo de carbohidratos y cáncer de estómago han distinguido entre los diferentes tipos de carbohidratos. Tres estudios de casos y controles han estimado el consumo de almidón, por separado del consumo de carbohidratos totales, en el sur de Europa (Buiatti y cols., 1990; Ramón y cols., 1993) y en los Estados Unidos (Graham y cols., 1990). En cada uno de ellos se observó un incremento del riesgo de débil a moderado con altos consumos de almidón (razones de posibilidades [RP] que oscilaban entre 1,3 y 1,6); estos hallazgos fueron estadísticamente significativos en dos estudios.

Algunos estudios han examinado alimentos ricos en almidón en lugar del propio almidón. Como se describe en la sección 4.6.2.1 sobre cereales, al menos 18 estudios de casos y controles de cáncer de estómago han analizado los consumos de diversos cereales o productos constituidos por cereales (Hirayama, 1971; Haenszel y cols., 1972; Bjelke, 1974; Modan y cols., 1974; Haenszel y cols., 1976; Correa y cols., 1985; Risch y cols., 1985; Trichopoulos y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; Kono y cols., 1988; You y cols., 1988; Buiatti y cols., 1989; Demirer y cols., 1990; Boeing y cols., 1991; González y cols., 1991; Tuyns y cols., 1992; Hansson y cols., 1993; Ramón y cols., 1993). Siete de ocho estudios que han examinado grandes categorías de alimentos y las han denominado “cereales”, “granos” y “alimentos feculentos” han encontrado aumentos de débiles a fuertes en el riesgo con consumos elevados (Bjelke, 1974; Modan y cols., 1974; Risch y cols., 1985; Trichopoulos y cols., 1985; Demirer y cols., 1990; Tuyns y cols., 1992; Ramón y cols., 1993). Las pruebas para cereales específicos, o productos constituidos por cereales, tales como el arroz, el pan o las pastas, son menos abundantes y por lo general inconsistentes. La única prueba consistente es con respecto al pan

integral (de grano entero), para el cual los datos indican un posible efecto protector contra el cáncer de estómago. Para tubérculos y plátanos, alimentos feculentos que desempeñan un papel significativo en algunas dietas, no es posible establecer ninguna conclusión en cuanto a su efecto sobre el riesgo de cáncer de estómago, debido a lo limitado de las pruebas (véase la sección 4.6.2.2 sobre tubérculos y plátanos).

Se ha sugerido que las dietas con alto contenido en almidón podrían causar daño a la mucosa gástrica, pero no existen pruebas experimentales de tal efecto (Howson y cols., 1986). También se ha pensado que las dietas con alto contenido en almidones podrían ser un factor en el aumento de la nitrosación y en la disminución de la producción de mucus debido a su contenido generalmente bajo en proteínas (Mirvish, 1983).

Existen pruebas satisfactorias (véase el capítulo 5.2) de que el consumo elevado de almidón se asocia con aumento del riesgo de cierto número de cánceres, no por el almidón como tal, sino debido a que las dietas ricas en almidón que se consumen en las regiones pobres pueden ser deficientes en cierta cantidad de microcomponentes protectores. Pero esto no explica totalmente la asociación entre el consumo elevado de almidón y el cáncer de estómago en países de Europa meridional.

Las dietas con alto contenido en almidón posiblemente incrementen el riesgo de cáncer de estómago. Es probable que esto se aplique al almidón refinado.

Polisacáridos sin almidón/fibra alimentaria

Cinco estudios de casos y controles de cáncer de estómago han informado sobre el consumo de fibra alimentaria. Dos estudios, realizados en el Canadá (Risch y cols., 1985) y en España (González y cols., 1994), notificaron una disminución estadísticamente significativa del riesgo con consumos elevados de fibras, con razones de posibilidades ajustadas en función del consumo de energía total o de alimentos de 0,4 en cada uno. Los otros tres estudios, realizados en Italia (Buiatti y cols., 1990), España (Ramón y cols., 1993) y Suecia (Hansson y cols., 1994), no informaron asociaciones estadísticamente significativas. Como se analiza en la sección 4.6.2.1 sobre los cereales de grano entero, los productos obtenidos de estos, que son alimentos ricos en fibras, se han asociado consistentemente con disminuciones moderadas a elevadas del riesgo en varios estudios de casos y controles (Trichopoulos y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; Boeing y cols., 1991; Tuyns y cols., 1992; Hansson y cols., 1993).

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido en fibras pueden disminuir el riesgo de cáncer de estómago, pero aún son insuficientes.

Azúcar

Un estudio de casos y controles efectuado en España (Ramón y cols., 1993) encontró asociación casi nula entre el consumo de carbohidratos simples y el riesgo de cáncer de estómago. Siete estudios de casos y controles han evaluado la relación entre productos ricos en azúcar o el uso de azúcar y el riesgo de cáncer de estómago. Se hallaron aumentos del riesgo estadísticamente significativos con consumos elevados de productos ricos en azúcar en Grecia (Trichopoulos y cols., 1985) y con el uso de azúcar en Italia (La Vecchia, 1987), pero en ambos estudios el aumento desapareció al efectuarse los ajustes en función de otros factores alimentarios. Un incremento significativo del riesgo se observó también en relación con los dulces en la población estadounidense de origen africano, pero no en la población blanca (Correa y cols., 1985) y para productos ricos en oligosacáridos en Bélgica (Tuyns y cols., 1992). Sin embargo, no está claro si estas asociaciones son independientes de otros factores nutricionales. Un estudio realizado en el Canadá (Risch y cols., 1985) observó un incremento del riesgo asociado con el consumo de chocolate, independientemente de otros factores alimentarios. Dos estudios realizados en Alemania (Boeing y cols., 1991) y en España (González y cols., 1991) no observaron asociación material entre los alimentos ricos en azúcar y el cáncer de estómago.

Estos datos, algo inconsistentes, sugieren que las dietas con alto contenido en azúcar probablemente no tengan relación con el riesgo de cáncer de estómago.

4.6.1.2 Proteína

Proteína total

Cuatro estudios de casos y controles de cáncer de estómago han descrito la ingestión total de proteínas. Dos de ellos, realizados en Italia (Buiatti y cols., 1990) y Estados Unidos (Graham y cols., 1990), demostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo con consumos elevados de proteína total. En el primer estudio, ajustado en función del consumo total de energía, el incremento del riesgo resultó mayor para el cáncer del cardias gástrico (Palli y cols., 1992). Los otros dos, realizados en España (Ramón y cols., 1993) y Suecia (Hansson y cols., 1994), no encontraron asociaciones estadísticamente significativas; en el último estudio se realizó el ajuste en función del consumo total de energía.

El panel ha decidido que es poco probable que los estudios de proteína total sean muy significativos debido a las diferencias entre los distintos tipos de proteínas. Por tanto, decidió no establecer ninguna conclusión sobre la proteína total.

Proteína animal

Tres estudios de casos y controles sobre el cáncer de estómago han examinado específicamente la proteína de origen animal; los hallazgos varían. Un estudio efectuado en Italia (Buiatti y cols., 1990) notificó un gran aumento del riesgo con el consumo de proteína animal, pero no con el de proteína vegetal; se hizo el ajuste en función del consumo total de energía. Cuando se realizó dentro de este estudio el análisis por sublocalizaciones, se observó un fuerte incremento del riesgo para el cáncer del cardias gástrico con consumos elevados de proteína animal (RP = 2,6, 1,2-5,8, para el quintil superior de consumo) (Palli y cols., 1992). Un segundo estudio efectuado en España (González y cols., 1994) no comprobó asociaciones sustanciales (RP = 1,4; ns; p para la tendencia) luego de efectuarse el ajuste en función del consumo total de energía. Un tercer estudio, realizado en España (Ramón y cols., 1993), tampoco notificó asociación; no se hicieron ajustes en función del consumo de energía total.

Kolonel y cols. (1981) encontraron un aumento del riesgo de cáncer de estómago con el consumo elevado de proteínas de pescado en Hawai en un estudio de correlación multiétnico, pero se pensó que se trataba de un reflejo de la exposición al pescado salado.

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

Proteína vegetal

Los tres estudios de casos y controles de cáncer de estómago mencionados en la sección previa examinaron también los consumos de proteína de origen vegetal. El estudio español notificó asociación protectora (RP = 0,5, $p < 0,10$, para la tendencia del cuartil superior) (González y cols., 1994). El estudio italiano no comunicó asociación para el cáncer de estómago como un todo (Buiatti y cols., 1990), pero sí asociación protectora moderada para el cáncer en una sublocalización específica, el cardias gástrico (RP = 0,5, 0,2-1,2 para el quintil superior de consumo de proteína de origen vegetal) (Palli y cols., 1992). Cada uno de estos estudios realizó el ajuste en función del consumo total de energía. El estudio restante, realizado en España, no informó asociación para la proteína de origen vegetal y no fue ajustado en función del consumo total de energía (Ramón y cols., 1993).

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

4.6.1.3 Alcohol

En 1988, un grupo de trabajo del Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC), revisó 12 estudios de casos y controles y 13 de cohortes, que incluían a aquellos en los que participaban alcohólicos y trabajadores de cervecerías, así como a los que se basaban en la población general; concluyeron que “en los datos recogidos existían pocos elementos para sugerir un papel causal del hábito de ingerir bebidas alcohólicas en el cáncer de estómago” (IARC, 1988). Desde esa fecha, se han realizado muchos otros estudios.

En el Cuadro 4.6.1 se presentan seis estudios prospectivos de base poblacional sobre el cáncer de estómago, que han examinado el consumo de alcohol. Dos de ellos muestran aumentos del riesgo estadísticamente significativos; el número de casos en estos estudios fue muy pequeño (Gordon y cols., 1984; Kato y cols., 1992). Los cuatro restantes no muestran asociaciones sustanciales.

Al revisar los seis estudios de cohortes de alcohólicos y los dos de cohortes de trabajadores en cervecerías, el Grupo de Trabajo del IARC (IARC, 1988) notó que la cantidad total observada de casos con cáncer de estómago en estas cohortes fue de 234, en comparación con 251 casos esperados. En un estudio posterior de una cohorte de alcohólicos en Suecia (Adami y cols., 1992), el número de casos observado fue 23, en comparación con 25 esperados. Así, no hubo un exceso en la incidencia de cáncer de estómago dentro de estas cohortes.

En el Cuadro 4.6.2 se presentan 26 estudios de casos y controles que han examinado el consumo de alcohol; no se incluyen los estudios que solo consideraron el consumo de bebidas alcohólicas individuales, sin mencionar el consumo total de alcohol. Diecisiete de estos estudios no muestran asociación material entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de estómago (Higginson, 1966; Graham y cols., 1972; Haenszel y cols., 1972; Bjelke, 1974a,b; Risch y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; You y cols., 1988; Buiatti y cols., 1990; Kato y cols., 1990; Agudo y cols., 1992; Hoshiyama y Sasaba, 1992; Memik y cols., 1992; Palli y cols., 1992; Ramón y cols., 1993; Hansson y cols., 1994; Lee y cols., 1995). Dos estudios realizados en los Estados Unidos y en Francia han mostrado aumentos estadísticamente significativos del riesgo con consumos más elevados (RP = 3,0 y 6,9, respectivamente, para los niveles de consumo más elevados) (Wu-Williams

CUADRO 4.6.1 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
				SEXO Y	OTRAS EDAD
VARIABLES ^a					
Gordon y cols., 1984 5.209: 28 Framingham, Mass, EUA		nd	Asociación positiva*	Sí	Sí
Kono y cols., 1986, 5.135 hombres médicos Japón		Quintil S vs I	1,1 (0,6-2,1)	Sí	No
Kneller y cols., 1991, 17.633 hombres blancos ^b : 75 EUA		nd	No hay asociación	Sí	Sí
Kato y cols., 1992, 9.753: 57 Japón		Cuartil S vs I	3,1 (1,4-6,9)	Sí	No
Nomura, 1995, Hawai, EUA		8.006 hombres ^c : 250	Quintil S vs I	1,2 (0,8-1,8)	Sí Sí
Zheng y cols., 1995, 41.837 mujeres ^d : 26 Iowa, Estados Unidos		Tercil S vs I	0,8 (0,3-2,2)	Sí	Sí

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

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno más de los siguientes aspectos: historia de tabaquismo, educación, tensión arterial, peso, lipoproteínas

^b De origen germano y escandinavo

^c De origen japonés

^d Mujeres posmenopáusicas

y cols., 1990; Hoey y cols., 1981); otros tres estudios llevados a cabo en los Estados Unidos muestran aumentos del riesgo estadísticamente significativos dentro de subgrupos particulares, entre ellos hombres estadounidenses de origen africano y hombres con adenocarcinoma del cardias (Correa y cols., 1985; Kabat y cols., 1993; Vaughan y cols., 1995). Otros dos estudios notificaron aumentos leves del riesgo que no fueron estadísticamente significativos (o cuya significación estadística no se comunicó) (RP = 1,5 para el cuartil de mayor consumo y RP = 4,9 para el tercil de mayor consumo) (Trichopoulos y cols., 1985; González y cols., 1994). Los dos restantes mostraron disminución del riesgo con consumos elevados (Hu y cols., 1988; Demirer y cols., 1990).

Estudios recientes de casos y controles han sugerido un efecto específico del alcohol sobre el cáncer del cardias gástrico. En los Estados Unidos (Wu-Williams y cols., 1990), se observó un marcado aumento en el riesgo de cáncer del cardias gástrico con elevados consumos de alcohol. Se observaron también incrementos específicos en el riesgo de cáncer del cardias con el consumo de alcohol en Italia (Palli y cols., 1992) y en España (González y cols., 1994). En Polonia, se encontró una asociación entre los bebedores fuertes de vodka y el aumento del riesgo de cáncer del cardias, especialmente en fumadores, así como del cáncer gástrico fuera del cardias (Jedrychowski y cols., 1993). Tres estudios de casos y controles realizados en los Estados Unidos (Kabat y cols., 1993; Brown y cols., 1994; Vaughan y cols., 1995) han mostrado consistentemente que un consumo elevado de alcohol se asocia con el

incremento del riesgo de adenocarcinoma de esófago y cardias gástrico combinados.

Muchos estudios de cohortes y de casos y controles han indagado la relación existente entre el alcohol y el cáncer de estómago; la mayoría no ha encontrado asociación.

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

Sin embargo, pruebas reunidas recientemente, incluidos al menos siete estudios de casos y controles, sugieren que el consumo de alcohol posiblemente incremente el riesgo de cáncer del cardias gástrico.

4.6.1.4 Vitaminas

Carotenoides

Dos estudios prospectivos de cohortes han examinado el consumo de carotenoides en relación con el riesgo de cáncer de estómago. Un estudio de hombres japoneses residentes en Hawai notificó un consumo 37% inferior (p = 0,15) de b-caroteno y 36% inferior (p = 0,11) de otros carotenoides en los que desarrollaron cáncer de estómago (N = 111), comparados con los que no lo desarrollaron (N = 361) (Chyou y cols., 1990). En el estudio prospectivo realizado en Iowa sobre la Salud de la Mujer, en el que se observaron 26 casos de cáncer de estómago entre 35.000 mujeres durante siete años de seguimiento, se encontraron riesgos relativos de 0,6 y 0,3 para los terciles segundo y tercero de consumo de carotenoides, respectivamente, comparados con el tercil inferior (tendencia p < 0,05) (Zheng y cols., 1995).

CUADRO 4.6.2 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Higginson, 1966, Kansas City, EUA	93	nd	No asoc.	nd	nd
Haenszel y cols., 1972, Hawai, EUA		220 japoneses	Sí vs No	1,4 (nd)	Sí
Graham y cols., 1972, Buffalo, EUA		160 hombres	nd	No asoc.	Sí
	68 mujeres	nd	No asoc.	Sí	Sí
Bjelke, 1973, Noruega	228	nd	No asoc.	nd	nd
Bjelke, 1973, Minnesota, EUA	83	nd	No asoc.	nd	nd
Hoey y cols., 1981, Lyon, Francia	40	nd	6,9 (3,3-14,3)	nd	nd
Risch y cols., 1985, Canadá	246	nd	No asoc.	Sí	Sí
Correa y cols., 1985, Louisiana, EUA	189 blancos	Tercil S vs I	1,9 (1,0-3,4)	Sí	Sí
	187 negros	Tercil S vs I	2,2* (1,2-4,1)	Sí	Sí
Trichopoulos y cols., 1985, Piraeus, Grecia		110	Cuartil S vs I	1,5 (nd)	Sí
La Vecchia y cols., 1987, Milán, Italia		206	Tercil S vs I	1,2 (nd)	Sí
You y cols., 1988, China	443	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Sí	Sí
Hu y cols., 1988, China	241	Mitad S vs I	0,6 (0,4-0,9)	Sí	Sí
Wu-Williams y cols., 1990, LA County, EUA	137 hombres	Cuartil S vs I	3,0 (1,1-8,7)	Sí	No
Kato y cols., 1990, Japón	289 hombres	Tercil S vs I	1,0 (0,7-1,4)	Sí	Sí
	138 mujeres	Tercil S vs I	0,7 (0,3-2,1)	Sí	Sí
Demirer y cols., 1990, Ankara, Turquía		100	Sextil S vs I	0,5 (nd)	Sí
Buiatti y cols., 1990, Italia	1.016	Quintil S vs I	1,4 (1,0-1,9)	Sí	Sí
Agudo y cols., 1992, España	243 hombres	Quintil S vs I	1,2 (0,7-2,2)	Sí	Sí
	119 mujeres	Cuartil S vs I	1,2 (0,3-6,3)	Sí	Sí
Memik y cols., 1992, Turquía	252	Cuartil S vs I	0,9 (nd)	Sí	No
Palli y cols., 1992, Italia	68b	Quintil S vs I	1,4 (0,7-3,7)	Sí	Sí
Hoshiyama y Sasaba, 1992, Japón	294	Quintil S vs I	1,0 (0,5-1,7) ^c	Sí	Sí
		Quintil S vs I	1,3 (0,6-2,4) ^d	Sí	Sí
Kabat y cols., 1993, EUA	122 hombres ^e	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,3)	Sí	Sí
	173 hombres ^f	Cuartil S vs I	2,3 (1,3-4,3)	Sí	Sí
	30 mujeres ^e	Cuartil S vs I	0,9 (0,3-3,1)	Sí	Sí
	21 mujeres ^f	Cuartil S vs I	3,8 (0,9-16,6)	Sí	Sí
Ramón y cols., 1993, Barcelona, España	117	Cuartil S vs I	1,2 (0,7-2,9)	Sí	Sí
Hansson y cols., 1994, Suecia	338	Cuartil S vs I	0,9 (0,6-1,4) ^g	Sí	Sí
González y cols., 1994, España	29 ^h	Tercil S vs I	4,9 (0,7-36,3)	Sí	Sí
Lee y cols., 1995, Corea	213	Tercil S vs I	0,8 (0,4-1,5)	Sí	Sí
Vaughan y cols., 1995					
Estado de Washington, EUA	298 ⁱ	Cuartil S vs I	1,8* (1,1-3,1)	Sí	Sí

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

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: etnia, nivel socioeconómico, consumo total de alimentos, nivel de respuesta, ingresos, historia de tabaquismo, educación, residencia, zona de estudio, migración, predisposición familiar, consumo total de calorías, consumo de frutas, hortalizas cocinadas, pescado fresco y preservado, índice de masa corporal, raza

^b Casos de cáncer de cardias gástrico, de Buiatti y cols. (1990)

^c Comparación con controles de la población general

^d Comparación con controles del hospital

^e Adenocarcinoma del estómago distal

^f Adenocarcinoma del estómago proximal

^g Veinte años antes de la intervención

^h Casos de cáncer de cardias gástrico, de Agudo y cols. (1992)

ⁱ Adenocarcinoma del cardias gástrico y esófago

Ocho estudios de casos y controles han examinado los carotenoides de la dieta en relación con el riesgo de cáncer de estómago. Seis de ellos, realizados en Canadá, Italia, China, España y Suecia, han mostrado una disminución estadísticamente significativa del riesgo con los consumos superiores (RP = 0,3 a 0,6) (Risch y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; You y cols., 1988; Buiatti y cols., 1990; Ramón y cols., 1993; Hansson y cols., 1994);

un estudio alemán informó que no hay asociación (Boeing y cols., 1991), y el estudio restante, realizado en los Estados Unidos, notificó razones de posibilidades relativas de 0,7 (0,4-1,1) para blancos y 1,1 (0,7-1,7) para estadounidenses de origen africano por separado (Correa y cols., 1985).

Cuatro estudios prospectivos de cohortes han examinado los niveles de b-carotenos en el suero en relación

con el riesgo posterior de padecer cáncer de estómago. En todos ellos, luego de varios años de seguimiento, los que desarrollaron cáncer de estómago tenían una tendencia a poseer niveles más bajos de b-carotenos en el suero al comienzo del estudio que los que no lo desarrollaron (Wald y cols., 1988; Knekt y cols., 1990; Stähelin y cols., 1991; Nomura y cols., 1995); en dos estudios la diferencia fue estadísticamente significativa. En un estudio realizado en hombres suizos, los niveles fueron 36% inferiores para los casos (Stähelin y cols., 1991); este fue el único trabajo en el que no se almacenaron las muestras de sangre, sino que estas se analizaron inmediatamente después de la toma de la muestra, lo que es preferible para evitar la degradación de los carotenoides con el tiempo. En un estudio en hombres japoneses residentes en Hawai, se notificó una fuerte asociación protectora que fue estadísticamente significativa (Nomura y cols., 1995). En un estudio realizado en Finlandia, los niveles resultaron inferiores en los casos masculinos (-10%) pero superiores en los casos femeninos (+28%), aunque para ambos sexos las diferencias no fueron estadísticamente significativas; este fue el único estudio en el que participaron mujeres (Knekt y cols., 1990).

Un estudio de correlación geográfica en China notificó correlaciones inversas entre el cáncer de estómago y los niveles de b-carotenos en suero ($r = -0,24$ en hombres y $r = -0,20$ en mujeres) (Kneller y cols., 1992).

Aunque en varios estudios de intervención que utilizan suplementos se ha incluido a los b-carotenos como parte de un suplemento combinado (véase el Recuadro 4.6.2), solo dos han examinado individualmente los efectos de los b-carotenos sobre el riesgo de cáncer de estómago; estos fueron el estudio realizado en Finlandia entre fumadores empedernidos (hombres), y el de médicos estadounidenses (hombres), descritos también en el Recuadro 4.6.2. En el estudio de Finlandia se halló mayor incidencia de casos de cáncer de estómago (70 frente a 56) en el grupo con suplemento que en el grupo con placebo (la diferencia no fue estadísticamente significativa), lo que sugiere que no hay efecto protector del b-caroteno de los suplementos (Grupo de Estudio de Prevención de Alfa-Tocoferol, Beta-Caroteno, 1994). En el estudio realizado en los Estados Unidos, el número de casos de cáncer de estómago fue bajo y no hubo diferencia aparente entre los grupos con suplemento y con placebo (19 casos frente a 21) (Hennekens y cols., 1996). Debe tenerse presente que el efecto de un componente alimentario consumido a partir de un suplemento puede ser diferente al consumido con los alimentos (véase el Recuadro 4.5.3).

En estudios experimentales se demostró que la administración oral de b-carotenos o cantaxantina no influía en la aparición de hiperplasia gástrica en animales a los que se les suministró un carcinógeno químico, pero sí suprimía la incidencia de carcinoma gástrico (Santamaria y cols., 1985, 1987). Estos datos sugieren que los carotenoides pueden inhibir las últimas etapas de la carcinogénesis gástrica. Algunos estudios han informado sobre los carotenoides y las condiciones precursoras para el cáncer gástrico. Un estudio demostró un consumo alimentario inferior de b-carotenos en personas con gastritis atrófica crónica grave (Grupo de Estudio ECP-EURONUT-IM, 1992). Se ha demostrado que las personas con displasia gástrica poseen niveles inferiores de carotenoides en el suero que los controles sanos (véase la revisión de Singh y Gaby, 1992). En China, las personas con metaplasia intestinal o displasia presentaron niveles de b-carotenos en el suero aproximadamente 10% inferiores que las personas sin esta afección (Zhang y cols., 1994).

Las pruebas obtenidas de estudios realizados en dos cohortes y en seis estudios de casos y controles sobre el consumo de carotenoides han demostrado que los carotenoides de los alimentos se asocian con una disminución del riesgo de cáncer de estómago. En cuatro estudios de cohortes los niveles de carotenoides en el suero mostraron también disminución del riesgo con niveles superiores. A pesar de la naturaleza consistente y abundante de estas pruebas, no puede descartarse que los carotenoides sirvan como sucedáneos de otros constituyentes protectores de los mismos alimentos, es decir, principalmente de hortalizas y frutas.

El alto consumo de carotenoides en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de estómago.

Vitamina C

Dos estudios prospectivos que han examinado el consumo de vitamina C en relación con el riesgo de cáncer de estómago se presentan en el Cuadro 4.6.3. En una cohorte de hombres japoneses residentes en Hawai, no se encontró asociación (Chyou y cols., 1990), mientras que en una cohorte de mujeres en los Estados Unidos se observó disminución del riesgo en 50% para los dos terciles superiores de consumo de vitamina C al compararlo con los dos terciles inferiores (p para la tendencia $< 0,16$); este resultado se basó solo en 26 casos (Zheng y cols., 1995).

Trece estudios de casos y controles que han investigado el consumo alimentario de vitamina C y el cáncer de estómago se muestran en el Cuadro 4.6.4 (Bjelke,

CUADRO 4.6.3 CONSUMO DE VITAMINA C Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR VARIABLES ^a	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGUN	
				SEXO Y	OTRAS EDAD
Chyou y cols., 1990, Hawai, EUA	8.006 hombres ^b : 111	nd	No asoc.	Sí	nd
Zheng y cols., 1995, Iowa, EUA	41.837 mujeres: 26	Tercil S vs I	0,5 (0,2-1,3)	Sí	Sí

nd: no disponible
^a Ajustados también en función de la historia de tabaquismo y el consumo total de energía
^b Origen japonés

CUADRO 4.6.4 CONSUMO DE VITAMINA C Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR VARIABLES ^a	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADO SEGUN	
				SEXO Y	OTRAS EDAD
Bjelke, 1973, Noruega	228	nd	Asociación negativa	No	No
Bjelke, 1973, Minneapolis, EUA	83	nd	Asociación negativa	No	No
Correa y cols., 1985, Louisiana, EUA	183 blancos 185 negros	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,5* (0,3-1,0) 0,3* (0,2-0,7)	Sí Sí	Sí Sí
Risch y cols., 1985, Canadá	246	1g/día	0,4 (0,2-1,2)	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1987, Milán, Italia	206	Tercil S vs I	0,5* (nd)	Sí	Sí
You y cols., 1988, China	564	Cuartil S vs I	0,5 (0,3-0,6)	Sí	Sí
Buiatti y cols., 1990, Italia	1.106	Quintil S vs I	0,5* (0,4-0,7)	Sí	Sí
Graham y cols., 1990, Nueva York, EUA	293	nd	No asoc.	nd	nd
Boeing y cols., 1991, Alemania	143	Quintil S vs I	0,4* (0,2-0,8)	Sí	Sí
Palli y cols., 1992, Italia	68 ^b	Quintil S vs I	0,4 (0,2-0,8)	Sí	Sí
Ramón y cols., 1993, España	117	Cuartil S vs I	0,4* (0,2-1,0)	Sí	Sí
González y cols., 1994, España	354	Cuartil S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
Hansson y cols., 1994, Suecia	338	Cuartil S vs I	0,7* (0,5-1,0) ^c	Sí	Sí
Sí		Cuartil S vs I	0,4* (0,3-0,6) ^d	Sí	Sí

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de ingestión inferior
nd: no disponible
^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: consumo de energía, consumo de alimentos, educación, residencia, nivel socioeconómico, nivel de respuesta, ingresos, historia de tabaquismo, etnia, consumo de calorías, hospital, migración, predisposición familiar, consumo de alcohol
^b Casos de cáncer de cardias gástrico, de Buiatti y cols. (1990)
^c Adolescencia
^d Veinte años antes de la entrevista

1974a,b; Correa y cols., 1985; Risch y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; You y cols., 1988; Buiatti y cols., 1990; Graham y cols., 1990; Boeing y cols., 1991; Ramón y cols., 1991; Palli y cols., 1992; González y cols., 1994; Hansson y cols., 1994). Doce de ellos han notificado asociaciones protectoras (RP en el intervalo 0,3-0,6 para consumos superiores en cada uno de los 10 estudios que notifican las RP), las cuales fueron estadísticamente significativas en nueve estudios. Se realizaron ajustes en función del consumo total de energía

en tres estudios (Buiatti y cols., 1990; González y cols., 1994; Hansson y cols., 1994); cada uno de ellos notificó una asociación protectora estadísticamente significativa. Un estudio realizado en Suecia investigó los hábitos alimentarios de 20 años antes de la entrevista, en oposición a las dietas más recientes encuestadas en la mayoría de los estudios, y comunicó una razón de posibilidades de 0,4 (p < 0,05 para la tendencia) para los cuartiles más elevados de consumo de vitamina C.

En un estudio de sueros tomados prospectivamente en hombres suizos, los que murieron por cáncer de estómago (N = 20) en un período de 12 años de seguimiento tenían niveles plasmáticos de vitamina C 20% inferiores al comienzo del estudio que los que permanecieron sin cáncer (N = 2.421) ($p < 0,05$) (Stähelin y cols., 1991). En este estudio, los niveles plasmáticos de la vitamina se midieron inmediatamente después de la toma de la muestra para evitar el problema de la degradación durante la etapa de almacenamiento.

Un estudio de correlación geográfica realizado en China describió una débil correlación inversa entre los niveles de vitamina C en el suero y la mortalidad por cáncer de estómago en 65 provincias ($r = -0,26$ en hombres y $r = -0,06$ en mujeres) (Kneller y cols., 1992).

Aunque algunos estudios de intervención han utilizado suplementos combinados, incluida la vitamina C (véase el Recuadro 4.6.2), ninguno ha investigado el efecto

independiente de esta vitamina sobre el riesgo de cáncer de estómago.

Se ha demostrado que la vitamina C inhibe la formación intragástrica de compuestos *N*-nitrosos. En estudios realizados en animales, se ha observado inhibición de la formación del tumor cuando se suministra vitamina C junto con nitritos y aminos o amidas o con carcinógenos preformados (Mirvish y cols., 1983; Mirvish, 1986). Al menos en dos estudios se ha demostrado que el suplemento con vitamina C disminuye la mutagenicidad del jugo gástrico en humanos (véase la revisión de Singh y Gaby, 1991).

Un estudio de casos y controles de gastritis atrófica crónica, afección asociada con el incremento del riesgo de metaplasia gástrica, displasia y cáncer, mostró una reducción del riesgo con consumos superiores de vitamina C (Fontham y cols., 1986), mientras que otro realizado en el Japón no encontró relación con el con-

RECUADRO 4.6.2 ESTUDIOS DE INTERVENCIÓN DE CÁNCER DE ESTÓMAGO UTILIZANDO SUPLEMENTOS

Han llegado a su término cuatro estudios de intervención en los que se suministraron suplementos nutricionales y se examinó el cáncer de estómago como resultado final. Dos estudios se llevaron a cabo en zonas rurales de China, donde las tasas de cánceres esofágico y gástrico se encuentran entre las más elevadas del mundo, y donde las dietas son marginalmente deficientes en varios micronutrientes (Blot y cols., 1993; Li y cols., 1993). En un estudio, los efectos de cuatro combinaciones de micronutrientes, entre las que se incluyen retinol (5.000 UI) y zinc (22,5 mg); riboflavina (3,2 mg) y niacina (40 mg); vitamina C (120 mg) y molibdeno (30 mg); y β -caroteno (15 mg), vitamina E (30 mg) y selenio (50 mg), se estudiaron en alrededor de 30.000 adultos en edades comprendidas entre 40 y 69 años. En un período de cinco años se observaron 539 nuevos casos y 331 muertes por cáncer de estómago (Blot y cols., 1993). Se demostró una incidencia 16% inferior (0-29%) y una mortalidad 21% inferior (1-36%) entre los que recibieron la combinación de suplementos de β -carotenos, vitamina E y selenio. No se encontró efecto con las otras combinaciones de suplemento, ni hubo ningún efecto sobre la prevalencia de la aparición de displasia gástrica evidente en un subgrupo al que se le realizó endoscopia (Taylor y cols., 1994). Debe notarse que las dosis de micronutrientes suministradas en este estudio fueron inferiores a las suministradas en algunos otros estudios.

En el otro estudio realizado en China en más de 3.000 adultos de 40 a 69 años, con displasia esofágica diagnosticada citológicamente, los sujetos fueron asignados a un grupo que recibía un suplemento diario con multinutrientes que contenían 14 vitaminas y 12 minerales, o un placebo (Li y cols., 1993). Durante un período de seis años se produjeron levemente más casos (96 frente a 81) y muertes (42 frente a 35) por cáncer de estómago en el grupo con suplemento, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En un tercer estudio de intervención realizado en Finlandia en alrededor de 30.000 hombres fumadores de 50 a 69 años de edad, los participantes fueron asignados a uno de los cuatro regímenes de cualquiera de los suplementos: β -carotenos (20 mg), vitamina E (50 mg), ambos o placebo (Grupo de Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-tocoferol, Beta-caroteno, 1994). La incidencia de cáncer de estómago durante un período de cinco a ocho años fue levemente mayor entre los que recibieron β -carotenos que entre los que no lo recibieron (70 casos frente a 56), y también entre los que recibieron vitamina E y los que no la recibieron (70 casos frente a 56); estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Un cuarto estudio incluyó a aproximadamente 22.000 hombres médicos en los Estados Unidos y comprendió la administración de suplementos con β -carotenos (50 mg en días alternos) o placebo (Hennekens y cols., 1996). Luego de un promedio de 12 años, el

número de casos de cáncer de estómago fue bajo y casi equivalente en los grupos con suplemento o con placebo (19 casos frente a 21).

Otro estudio de intervención no examinó el cáncer de estómago como resultado final como tal, sino más bien los niveles de antioxidantes en el plasma y jugo gástrico en 43 participantes con lesiones precancerosas del estómago. Luego de la suplementación con diferentes combinaciones de vitamina C (250-650 mg), β -carotenos (6-15 mg), y vitamina E (75-200 mg) por 7 días (De Sanjosé y cols., 1996), los niveles plasmáticos de todos los suplementos nutricionales fueron superiores que los niveles basales, pero los niveles de vitamina C en el jugo gástrico no variaron.

En resumen, un estudio de intervención en China mostró que un suplemento combinado de β -caroteno, vitamina E y selenio se asociaba a disminución del riesgo de cáncer de estómago en una población con conocidas deficiencias de micronutrientes. Esto no debiera tomarse como un indicador de que los suplementos de estos u otros microcomponentes probablemente sean beneficiosos en las poblaciones o en individuos cuando la ingestión es adecuada, no solo por las razones detalladas en el capítulo 3, sino también porque otros dos estudios no mostraron un efecto protector de los suplementos de multinutrientes o de antioxidantes en grupos de alto riesgo con displasia esofágica o en patrones de alto consumo de cigarrillos, respectivamente; de hecho, en cada uno de estos estudios las tasas de cáncer de estómago fueron levemente superiores en los grupos a

sumo de esta vitamina, estimada a partir de 11 alimentos, y la gravedad de la metaplasia gástrica-intestinal (Nomura y cols., 1992). A pesar de que no hubo asociación entre los niveles de vitamina C en el suero y las lesiones gástricas precancerosas en Colombia (Haenszel y cols., 1985), los niveles séricos de vitamina C fueron significativamente inferiores en un 20% en aquellos con metaplasia intestinal o displasia que en los que tenían gastritis superficial o gastritis atrófica crónica en China (Zhang y cols., 1994). Unos pocos estudios han informado que personas con gastritis atrófica crónica presentan bajos niveles de vitamina C en su jugo gástrico (véase la revisión de Singh y Gaby, 1991)

En resumen, una de las dos cohortes y 12 de 13 estudios de casos y controles que han examinado el consumo en la dieta de vitamina C han sido extremadamente consistentes en sus hallazgos de riesgo disminuido de cáncer de estómago con altos consumos.

Un estudio prospectivo de los niveles plasmáticos de vitamina C y un estudio ecológico también son consistentes; se han descrito los mecanismos biológicos para explicar el papel preventivo de la vitamina C contra el cáncer de estómago. Es, por tanto, posible que algunos otros constituyentes de las frutas y hortalizas que contienen vitamina C sean los responsables de las asociaciones protectoras observadas.

El alto consumo de vitamina C en la dieta probablemente disminuya el riesgo de cáncer de estómago.

Vitamina E

Un estudio prospectivo de una cohorte de hombres japoneses residentes en Hawai examinó la relación entre el consumo de vitamina E y el cáncer de estómago; no se demostró asociación estadísticamente significativa (Chyou y cols., 1990). Otro estudio prospectivo de mujeres en Iowa reveló una disminución del riesgo sin significación estadística con consumos elevados de vitamina E, con un riesgo relativo de 0,6 para el tercil de consumo superior (Zheng y cols., 1995).

De seis estudios de casos y controles de cáncer de estómago que examinaron la vitamina E de la dieta, dos han mostrado asociaciones protectoras estadísticamente significativas (RP = 0,6 para los consumos superiores en cada uno) (Buiatti y cols., 1990; Hansson y cols., 1994). Los estudios restantes no notificaron asociaciones sustanciales (Risch y cols., 1985; Buiatti y cols., 1990; Graham y cols., 1990; Ramón y cols., 1993; González y cols., 1994; Hansson y cols., 1994).

Se han realizado dos estudios prospectivos de cohortes en el que se miden las concentraciones en

suero o plasma de vitamina E y el riesgo de cáncer de estómago; ninguno de ellos notificó diferencia apreciable en los niveles plasmáticos de vitamina E entre las personas que desarrollaron cáncer de estómago y las que permanecieron sin cáncer (Stähelin y cols., 1991; Nomura y cols., 1995). Un estudio realizó ajustes en función de los niveles plasmáticos de lípidos (Stähelin y cols., 1991).

En un estudio ecológico de 65 provincias chinas, se notaron correlaciones positivas débiles entre los niveles de α -tocoferol en suero y las tasas de mortalidad por cáncer de estómago ($r = 0,23$ en hombres y $r = 0,13$ en mujeres) (Kneller y cols., 1992).

Aunque varios estudios de intervención que utilizan suplementos han incluido a la vitamina E como parte de un suplemento combinado (véase el Recuadro 4.6.2), solamente uno ha examinado individualmente los efectos de la vitamina E sobre el riesgo de cáncer de estómago; este fue el realizado entre fumadores fuertes finlandeses (descrito en el Recuadro 4.6.2). Luego de alrededor de cinco años de uso del suplemento, se observó una incidencia mayor de casos de cáncer de estómago (70 frente a 56) en el grupo con suplemento que en el grupo control (la diferencia no fue estadísticamente significativa) (Grupo de Estudio para la Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Caroteno, 1994). Como se examina en el Recuadro 4.5.3, los efectos de los componentes de la dieta consumidos como suplemento pueden ser diferentes a los asociados con el consumo del mismo componente en los alimentos.

Una revisión de experimentos realizados en animales e in vitro ha demostrado que la vitamina E puede inhibir la carcinogénesis en el estómago anterior de las ratas, aunque la relevancia de estos hallazgos para humanos no es clara, ya que este tejido no es exactamente igual al tejido gástrico humano (Chen y cols., 1988).

Se ha demostrado que los hombres (pero no las mujeres) con displasia gástrica, una afección precancerosa para el cáncer de estómago, poseen niveles de vitamina E inferiores en el suero que los controles normales (Haenszel y cols., 1985). Por otra parte, en Colombia (Haenszel y cols., 1985) y en China (Zhang y cols., 1994) no se comprobaron asociaciones materiales entre los niveles de α -tocoferol sérico y las lesiones gástricas precancerosas, entre ellas la metaplasia intestinal y la displasia.

La mayoría de las pruebas relacionadas con la vitamina E y el cáncer de estómago no sugieren relación, aunque algunos estudios sugieren disminución del riesgo con consumos elevados.

El consumo elevado de vitamina E en la dieta posiblemente no tiene relación con el riesgo de cáncer de estómago.

Retinol

En un estudio prospectivo de una cohorte de mujeres de los Estados Unidos, se notificó una asociación protectora estadísticamente no significativa entre el consumo de retinol y el riesgo de cáncer de estómago (RR = 0,6, 0,2-1,7 para el tercil superior) (Zheng y cols., 1995).

Siete estudios de casos y controles de cáncer de estómago han examinado el retinol de la dieta. La razones de posibilidades para los consumos superiores osciló entre 0,8 y 1,5 en estos estudios; en cinco de ellos las razones de posibilidades fueron esencialmente nulas y no estadísticamente significativas (Risch y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; You y cols., 1988; Buiatti y cols., 1990; Hansson y cols., 1994). Solamente un estudio, en los Estados Unidos, notificó un incremento estadísticamente significativo del riesgo (RP = 3,1) (1,7-5,7) para hombres y 2,1 (1,1-4,1) para mujeres en los niveles superiores de consumo (Graham y cols., 1990). El estudio restante describió un débil incremento del riesgo, pero sin significación estadística (González y cols., 1994).

En tres estudios prospectivos de cohortes, en el que participaron hombres japoneses residentes en Hawái, hombres y mujeres finlandeses, y hombres suizos, no se encontraron diferencias materiales en los niveles de retinol sérico entre las personas que desarrollaron cáncer de estómago y las que no (Knekt y cols., 1990; Stähelin y cols., 1991; Nomura y cols., 1995).

En un estudio ecológico de 65 provincias chinas, los niveles de retinol sérico no se correlacionaron con la mortalidad por cáncer de estómago ($r = -0,15$ en hombres y $r = 0,01$ en mujeres) (Kneller y cols., 1992).

En otro estudio transectorial en China que examinó lesiones precancerosas del estómago, no se encontró diferencia en los niveles de retinol sérico entre las personas con gastritis atrófica crónica, metaplasia o displasia intestinal (condiciones precancerosas de diferente gravedad) (Zhang y cols., 1994). También se comprobó que las concentraciones de retinol en el suero no estaban relacionadas con la prevalencia de diferentes lesiones precancerosas del estómago en Colombia (Haenszel y cols., 1985).

El estudio de una cohorte y siete estudios de casos y controles no han demostrado relación estadísticamente significativa entre el consumo de retinol y el cáncer de estómago. Los estudios realizados sobre los niveles de

retinol plasmático y sérico han demostrado también que no hay relación, aunque estos no aportan datos sobre el consumo de retinol.

El consumo elevado de retinol en la dieta posiblemente no tiene relación con el riesgo de cáncer de estómago.

4.6.1.5 Minerales

Selenio

Tres estudios prospectivos de cohortes han investigado la relación entre las concentraciones de selenio en el suero y en las uñas de los dedos de los pies y el cáncer de estómago. Un estudio de hombres japoneses residentes en Hawái no encontró asociación material, en tanto un segundo estudio realizado en Finlandia notificó una asociación protectora, tanto para hombres como para mujeres (RR = 0,1; $p = 0,002$ para la tendencia, para hombres, RR = 0,3; $p = 0,15$ para la tendencia, para mujeres) (Nomura y cols., 1987; Knekt y cols., 1990). Un tercer estudio realizado en los Países Bajos encontró una asociación protectora con la concentración de selenio en las uñas de los dedos del pie para hombres (RP = 0,4, 0,2-1,0; $p = 0,14$ para la tendencia), pero no para mujeres (Van den Brandt y cols., 1993). Las estimaciones de riesgo en cada uno de estos estudios se basaron en relativamente pocos casos, con oscilaciones entre 22 y 72.

En un estudio ecológico efectuado en China (Kneller y cols., 1992), se comprobó que los niveles de selenio en el suero se correlacionaban inversamente con la mortalidad por cáncer de estómago ($r = -0,33$ en hombres y $r = -0,39$ en mujeres). En este estudio, la correlación inversa fue también estadísticamente significativa en el análisis de regresión múltiple que incluía β -carotenos, vitamina C y otras variables bioquímicas.

En un estudio realizado en China de lesiones prevalentes precancerosas de cáncer de estómago, entre las que se incluyen gastritis atrófica crónica, metaplasia y displasia intestinal (relacionadas en orden de gravedad creciente), se encontró que los niveles de selenio en el suero eran similares en personas con gastritis atrófica crónica y displasia, pero eran algo inferiores en personas con metaplasia intestinal ($p < 0,10$) (Zhang y cols., 1994). Otro estudio, realizado en el Reino Unido, no informó diferencias en los niveles de selenio sérico entre los casos con metaplasia intestinal y diferentes grupos de controles que no tenían esta afección. Un experimento realizado en animales mostró que la incidencia del cáncer de estómago glandular inducido por N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina es inferior en ratas alimentadas con una dieta de alto contenido en selenio, al compararlas con las alimentadas con una

dieta de bajo contenido en este mineral (Kobayashi y cols., 1986).

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

4.6.1.6 Otros compuestos bioactivos

Compuestos allium

Estos compuestos están en las plantas del género allium, a la que pertenecen las cebollas, el ajo, los puerros, la cebolla escalonia y alrededor de otras 500 especies. Aunque no existen pruebas en seres humanos relacionadas con los compuestos allium como tales, sí se cuenta con pruebas sustanciales relacionadas con las hortalizas del género allium. Las pruebas de que estas reducen el riesgo de cáncer de estómago han sido juzgadas por el panel como particularmente consistentes, ya que hay 9 de 11 estudios que muestran efectos protectores (véase el Cuadro 6.3.2). Pocos estudios han centrado su atención específicamente en el ajo, y el panel ha concluido que los datos son insuficientes, pero, si algo cabe decir, podría decirse que hay una disminución del riesgo con el incremento del consumo de ajo (véase la sección 4.6.2.7 sobre el ajo).

Estos trabajos incluyen un reciente estudio prospectivo de una cohorte en los Países Bajos (Dorant y cols., 1996), en el que se notificó un riesgo relativo de 0,5 (0,3-0,95) para los que consumían 0,5 o más cebollas por día, comparado con los que no consumían cebollas. No hubo relación entre el uso de suplemento de ajo y el cáncer de estómago en este estudio prospectivo. Estos trabajos incluyeron además un estudio de casos y controles en China que específicamente centró su atención en las hortalizas allium y notificó una razón de posibilidades de 0,4 (0,3-0,6) para el consumo de > 65 frente a < 32 gramos por día (You y cols., 1988, 1989). Se observó asociación protectora para cada hortaliza del género allium examinada, incluidos ajos, tallos de ajo, escalonias, cebollinos chinos y cebollas.

Un estudio ecológico mostró que en una zona del norte de China, donde la producción de ajo es muy elevada, existía el menor promedio nacional de mortalidad por cáncer de estómago. Otra observación ecológica mostró que en una zona de Georgia (Estados Unidos), donde se cultivan las cebollas *Vidalia*, existe un promedio de mortalidad por cáncer de estómago que es la mitad del ya bajo promedio nacional.

Dorant y cols. (1993) revisaron estudios en animales e in vitro de varios compuestos allium. En general, los resultados de los estudios in vitro respaldan la hipótesis de que los compuestos específicos del allium, incluyen-

do la dialilsulfida, ajoeno, alixina, y alicina, poseen propiedades antimutagénicas (Dorant y cols., 1993). Un estudio en animales demostró que la alilmetiltrisulfida reduce la aparición de cáncer del estómago anterior inducido químicamente, pero no el del pulmón (Wattenberg y cols., 1986). Otros estudios en animales han mostrado que varios compuestos allium inhiben la carcinogénesis en otros sitios (Dorant y cols., 1993) (véase también el capítulo 5.8).

Considerando posibles mecanismos biológicos por los cuales los compuestos allium ejercerían su efecto, los estudios de la alilmetiltrisulfida en ratones han encontrado incremento en la actividad de la enzima glutatión transferasa (Wattenberg y cols., 1986) y estudios de la dialilsulfida han mostrado diversos efectos sobre las enzimas del citocromo P450 (Yang y cols., 1993). Las propiedades antibacterianas de los compuestos allium pueden aportar otro mecanismo anticarcinogénesis, particularmente a la luz de la creciente prueba de que la infección bacteriana por *Helicobacter pylori* es un importante factor de riesgo para el cáncer de estómago (Sivam y cols., 1997). La inhibición de la conversión bacteriana de nitrato a nitrito en el estómago, y la consiguiente reducción en la formación de nitrosaminas, también puede ser pertinente.

Las pruebas obtenidas por estudios epidemiológicos acerca de las plantas del género allium son consistentes con una disminución del riesgo de cáncer de estómago, y se han identificado los posibles mecanismos biológicos.

Las dietas con alto contenido en compuestos allium posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

Terpenoides

Limoneno

El D-Limoneno es el terpenoide que más ha sido estudiado en relación con el cáncer; es el principal componente del aceite de la cáscara de los cítricos y se utiliza como agente saborizante de los alimentos. Las pruebas de que los cítricos protegen contra el cáncer de estómago son particularmente consistentes, con 11 de 12 estudios que muestran asociaciones protectoras (véase el Cuadro 6.3.2). Sin embargo, la probabilidad de que el limoneno sea el responsable de este evidente efecto beneficioso no está clara, ya que la cáscara de los cítricos no se consume comúnmente junto a la parte interna de la fruta (aunque, algún limoneno se encuentra en el jugo de naranja comercial), y otros compuestos activos de los cítricos, como la vitamina C, podrían

ser los responsables de este evidente efecto. El IARC (1993) ha evaluado al D-limoneno como no clasificable en relación con su carcinogenicidad para los seres humanos.

Se ha demostrado que los aceites de cítricos inhiben la inducción química de los tumores en el estómago anterior en ratas (Wattenberg, 1983). Otros estudios en animales que utilizaron aceite de cítricos, o D-limoneno propiamente, han producido la inhibición o regresión de tumores inducidos químicamente en otros sitios (véase Wattenberg y cols., 1986; Hocman, 1989; Birt y Bresnick, 1991; Dragsted y cols., 1993; IARC, 1993).

Se ha comprobado que los aceites de naranja, limón, toronja y mandarina inducen la actividad de la glutatión transferasa en el hígado e intestino delgado del ratón (Wattenberg, 1983); este es un mecanismo potencial para la inhibición observada de la formación tumoral. Asimismo, se ha demostrado que los terpenoides inhiben a la enzima hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reductasa, la que cataliza el paso que controla la velocidad de la síntesis del colesterol; a medida que las células tumorales se acumulan y sintetizan el colesterol más rápidamente que las células normales, los terpenoides pueden suprimir el crecimiento tumoral por este mecanismo (Elson y Yu, 1994).

Las pruebas obtenidas de estudios experimentales y la identificación de posibles vías biológicas, junto con las pruebas de efectos protectores de los cítricos, sugieren que las dietas con alto contenido en terpenoides tales como el D-limoneno pueden producir una disminución del riesgo de cáncer de estómago, pero, en ausencia de datos epidemiológicos, no es posible establecer ninguna conclusión.

4.6.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.6.2.1 Cereales (granos)

Cuatro estudios prospectivos de cohortes han examinado las asociaciones entre el consumo de cereales (granos) y el riesgo de cáncer de estómago. Un estudio realizado en los Estados Unidos (Kneller y cols., 1991) encontró un incremento moderado del riesgo de cáncer de estómago con un alto consumo de cereales cocinados, con un riesgo relativo de 1,8 ($p < 0,05$ para la tendencia) para los consumos superiores. En otro estudio, se notaron incrementos estadísticamente no significativos en el riesgo para arroz y tallarines en japoneses que vivían en Hawái; no hubo asociación ostensible para el pan (Nomura y cols., 1990). En dos estudios realizados en el Japón, el consumo de arroz no

se asoció con el riesgo de cáncer de estómago (Hirohata, 1983; Hirayama y cols., 1990).

Al menos 18 estudios de casos y controles de cáncer de estómago han examinado el consumo de diversos cereales o de productos constituidos por cereales (Hirayama, 1971; Haenszel y cols., 1972; Bjelke, 1974; Modan y cols., 1974; Haenszel y cols., 1976; Correa y cols., 1985; Risch y cols., 1985; Trichopoulos y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; Kono y cols., 1988; You y cols., 1988a,b; Buiatti y cols., 1989; Demirer y cols., 1990; Boeing y cols., 1991; González y cols., 1991; Tuyns y cols., 1992; Ramón y cols., 1993; Hansson y cols., 1993). Siete de estos ocho estudios que han evaluado las categorías de alimentos denominadas “cereales”, “granos” o “alimentos feculentos” han encontrado incremento del riesgo con consumos superiores (Bjelke, 1974; Modan y cols., 1974; Risch y cols., 1985; Trichopoulos y cols., 1985; Demirer y cols., 1990; Tuyns y cols., 1992; Ramón y cols., 1993) con razones de posibilidades que oscilan de 1,4 a 2,4; este incremento fue estadísticamente significativo en cinco de ellos (Modan y cols., 1974; Risch y cols., 1985; Trichopoulos y cols., 1985; Tuyns y cols., 1992; Ramón y cols., 1993). Un estudio realizado en Italia examinó juntos “pastas y arroz”, que son dos alimentos predominantes en ese país que contienen cereales, y encontró un incremento moderado del riesgo ($RP = 1,7$; $p < 0,05$) aunque otro estudio italiano no encontró asociación para el consumo de “pan y pastas” (Buiatti y cols., 1989). En un estudio en España, el cuartil superior de consumo de “pan, pastas y arroz” se asoció con disminución del riesgo ($RP = 0,6$) (González y cols., 1991).

Seis estudios de casos y controles que examinaron específicamente el consumo de arroz en el Japón, los Estados Unidos y España han producido resultados variables ($RP = 0,7$ a $1,7$ para los consumos superiores) (Hirayama, 1971; Haenszel y cols., 1972, 1976; Correa y cols., 1985; Kono y cols., 1988; Ramón y cols., 1993); cuatro estudios han notificado asociaciones en la dirección del incremento del riesgo (Hirayama, 1971; Haenszel y cols., 1972; Correa y cols., 1985; Ramón y cols., 1993); este incremento fue estadísticamente significativo en dos (Haenszel y cols., 1972; Ramón y cols., 1993). El consumo de pasta se asoció a un incremento estadísticamente significativo del riesgo en un estudio de casos y controles realizado en Grecia (Trichopoulos y cols., 1985). El consumo de polenta se encontró que se asociaba con un incremento del riesgo en un estudio realizado en Italia ($RP = 2,3$, $p < 0,05$ para el consumo en el tercil superior) (La Vecchia y cols., 1987), mientras que el consumo de maíz no se pudo relacionar con

el riesgo en un estudio efectuado en China (You y cols., 1988).

Varios estudios han examinado el consumo de pan en general, o de tipos de pan diferentes. Tres, realizados en Italia, Bélgica y Alemania, no notificaron asociaciones materiales para el "pan" como categoría general (La Vecchia y cols., 1987; Boeing y cols., 1991; Tuyns y cols., 1992). Los resultados de tres estudios que examinaron el "pan blanco" fueron diversos, con razones de posibilidades que oscilaron desde 0,8 (ns) a 1,9 ($p < 0,05$) (Trichopoulos y cols., 1985; Tuyns y cols., 1992; Hansson y cols., 1993); el consumo de pan de "grano entero", "negro" o "integral" se ha asociado en forma consistente con una disminución estadísticamente significativa del riesgo en cuatro estudios (Trichopoulos y cols., 1985; Boeing y cols., 1991; Tuyns y cols., 1992; Hansson y cols., 1993).

En el plano internacional, existe correlación entre el consumo de cereal y el incremento del riesgo de cáncer de estómago ($r = 0,4-0,5$) (Armstrong y Doll, 1975). En un estudio ecológico realizado en 65 provincias de China (Kneller y cols., 1992) se demostró que los índices de consumo de trigo y mijo estaban moderadamente correlacionados con la mortalidad por cáncer de estómago. El consumo de arroz, sin embargo, se correlacionó con disminución de la mortalidad. En el Japón, el consumo de arroz se correlacionó pobremente con la variación en la mortalidad por cáncer de estómago entre diferentes prefecturas, o con la tendencia decreciente en la mortalidad por cáncer de estómago (Hirayama, 1975; Howson y cols., 1986).

Las pruebas que relacionan a los cereales con el cáncer de estómago son abundantes pero inconsistentes, y de alguna manera sugieren incremento del riesgo con un consumo elevado de cereales. Sin embargo, este hallazgo puede atribuirse a que estas dietas son insuficientes en componentes alimentarios protectores; bien debido a que estas son monótonas y están constituidas por un alimento básico, o debido a que los cereales de la dieta son fundamentalmente refinados. Asimismo, podría ser que los diferentes cereales tuvieran efectos distintos sobre el riesgo de cáncer. Las pruebas que relacionan a los cereales y el riesgo de cáncer de estómago son contradictorias: no es posible establecer ninguna conclusión.

Cereales de grano entero

La relación entre los derivados de los cereales y el riesgo de cáncer de estómago puede depender del grado de refinación de estos productos. Una revisión de la literatura realizada en 1995 sobre el consumo de granos integrales y el cáncer (Jacobs y cols., 1995) resu-

me siete estudios de casos y controles de cáncer de estómago, realizados en Italia, Bélgica, Alemania, Suecia, Polonia, Grecia y los Estados Unidos, entre 1985 y 1993, los cuales examinan el consumo del pan o la pasta de grano entero, pan integral, pan no blanco, pan negro o pan tostado (Trichopoulos y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; Wu-Williams y cols., 1990; Boeing y cols., 1991a,b; Tuyns y cols., 1992; Hansson y cols., 1993). Todos excepto uno de ellos muestran consistentemente razones de posibilidades menores de 1,0 para los consumos mayores de alimentos de grano entero, al compararlos con consumos inferiores; en tres estudios, se observaron razones de posibilidades de alrededor de 0,4 para consumos elevados. En tres de estos estudios, no se mostraron asociaciones materiales para el "pan blanco" o para el "pan" en general (Trichopoulos y cols., 1985; Boeing y cols., 1991; Hansson y cols., 1993) y en uno de ellos se informó un incremento moderado del riesgo para "pan blanco" (Tuyns y cols., 1992).

Los datos que relacionan los cereales de grano entero con el cáncer de estómago, aunque algo limitados en número, son casi totalmente consistentes.

Las dietas elevadas en cereales de grano entero posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

4.6.2.2 Raíces, tubérculos y plátanos

El estudio prospectivo de una cohorte de cáncer de estómago realizado en el Japón examinó el consumo de papas y describió un incremento del riesgo con consumos superiores (Hirohata y cols., 1983).

Un estudio de casos y controles realizado previamente en los Estados Unidos mostró un moderado incremento del riesgo con consumos elevados de papas (Graham y cols., 1972). Sin embargo, no se ha observado asociación clara en otros siete estudios (Acheson y Doll, 1964; Trichopoulos y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; Boeing y cols., 1991a; Tuyns y cols., 1992; Hansson y cols., 1993; Ramón y cols., 1993), con razones de posibilidades que oscilaron entre 0,8 y 1,4 (todas ns) para los niveles de consumo superiores; otro estudio reveló disminución del riesgo ($RP = 0,6$; ns) para el cuartil de consumo superior (González y cols., 1991).

Un estudio de casos y controles efectuado en los Estados Unidos encontró un riesgo reducido con el consumo de bananas (Correa y cols., 1985); otro llevado a cabo en China halló un riesgo reducido con el consumo de batata deshidratada (You y cols., 1988).

En un estudio ecológico realizado en 65 provincias chinas (Kneller y cols., 1992) los índices de consumo de papas, en común con el de cereales y granos, se

correlacionaron moderadamente con la mortalidad por cáncer de estómago. En el Japón se observó una asociación no significativa con el aumento de la mortalidad en relación a las papas (Hirohata, 1983).

No existen experimentos realizados en animales que demuestren la relación entre el consumo de tubérculos y el riesgo de cáncer de estómago; ni hay razón biológica conocida para suponer que los tubérculos puedan aumentar el riesgo.

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en raíces, tubérculos y plátanos y el cáncer de estómago son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.6.2.3 Hortalizas y frutas

El cáncer de estómago es el más estudiado en relación con el consumo de hortalizas y frutas. El cáncer de pulmón y el de estómago son, pues, las dos localizaciones para las cuales se dispone de mayor cantidad de datos prospectivos. Seis estudios prospectivos de cohorte y 32 de casos y controles se han ocupado de este aspecto; los hallazgos específicos de estos estudios se detallan en los Cuadros 4.6.5 a 4.6.8, que incluyen resultados relativos a 10 grupos de hortalizas y fru-

tas, que incluyen a todos las hortalizas y frutas (combinados), hortalizas (en conjunto), frutas (en conjunto), hortalizas crudas (como grupo), crucíferas, hortalizas de tipo allium, verduras, cítricos, zanahorias y tomates.

De los seis estudios de cohorte presentados en los Cuadros 4.6.5 y 4.6.7, tres han notificado una asociación protectora estadísticamente significativa para una o más hortalizas o frutas o grupos; estos fueron los tres estudios con mayor número de casos de cáncer de estómago, 100-5.300 casos (Hirayama, 1986; Nomura y cols., 1995; Dorant y cols., 1996). Un estudio menor realizado en el Japón informó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo con consumos más elevados de frutas (Kato y cols., 1992a).

De los 32 estudios de casos y controles que se presentan en los Cuadros 4.6.6 y 4.6.8, 27 notificaron asociación protectora estadísticamente significativa para una o más hortalizas y/o frutas o categorías incluidas en los cuadros; la mayor parte de los estudios restantes describieron asociaciones protectoras que no fueron estadísticamente significativas o no informaron significación estadística. La mayoría de las razones de posibilidades o asociaciones (130 de 153, o sea, 85%) en los Cuadros 4.6.6 y 4.6.8 están en el sentido de la pro-

CUADRO 4.6.5 CONSUMO DE HORTALIZAS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE:		COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZAS			SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Hirayama, 1986, Japón	122.261 hombres: 3.414	Hortalizas amarillas y verdes	Cuartil S vs I	0,7* (nd)	Sí	Sí
	142.857 mujeres: 1.833	Hortalizas amarillas y verdes	Cuartil S vs I	0,7* (nd)	No	No
Kneller y cols., 1991, EUA	17.633 hombres ^b : 75	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,9 (0,5-1,8)	Sí	Sí
		Hortalizas crucíferas	Cuartil S vs I	1,3 (0,7-2,7)	Sí	Sí
Kato y cols., 1992a, Japón	9.753: 57	Hortalizas verde-amarillas	Tercil S vs I	1,5 (0,8-3,1)	Sí	Sí
		Otras hortalizas	Tercil S vs I	1,2 (0,6-2,3)	nd	nd
Kato y cols., 1992b	3.914 ^c : 45	Hortalizas verde-amarillas	Diarios vs £ 2-3/semana	0,8 (0,5-1,5)	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Diarios vs £ 1-2/ meses	0,8 (0,3-2,2)	Sí	Sí
Nomura y cols., 1995 y Chyou y cols., 1990 Hawai, EUA	8.006 hombres ^d : 250	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,6* (0,3-0,9)	Sí	No
		Hortalizas verdes	Cuartil S vs I	0,7 (0,4-1,2)	Sí	Sí
		Hortalizas crucíferas	Mitad S vs I	0,7 (0,4-1,2)	Sí	Sí
Dorant y cols., 1996 Holanda	120.852	Cebollas	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-1,0)	Sí	Sí
		Cebollinos	Tercil S vs I	0,7 (0,4-1,1)	Sí	Sí

*p £ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo inferior

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: historia de tabaquismo, residencia, etnia, consumo de alcohol, consumo de vitamina C, consumo de betacaroteno, educación, predisposición familiar

^b Origen escandinavo y alemán

^c Personas que se sometieron a gastroscopia al inicio del estudio

^d Origen japonés

^e Estudio de Cohorte de los Países Bajos sobre Dieta y Cáncer

CUADRO 4.6.6 CONSUMO DE HORTALIZAS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RAZÓN DE	AJUSTADOS SEGÚN	
				POSIBILIDADES (95% IC)	SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Acheson y Doll, 1964, Inglaterra	100	Tomates	Quintil S vs I	No asoc.	Sí	No
Higginson, 1966, Kansas City, EUA	93	Hortalizas crudas	Cuartil S vs I	Asoc. negativa*	nd	nd
		Hortalizas cocidas	Cuartil S vs I	No asoc.	nd	nd
Graham y cols., 1972, Buffalo, EUA	160 hombres	Hortalizas crudas	nd	Asoc. negativa*	Sí	Sí
	68 mujeres	Hortalizas crudas	nd	Asoc. negativa*	Sí	Sí
Haenzel y cols., 1972 Hawai	220 japoneses	Tomates	Cuartil S vs I	0,4* (nd)	Sí	Sí
		Cebollas	Cuartil S vs I	0,5* (nd)	Sí	Sí
Bjelke, 1974, Noruega	228	Hortalizas	Cuartil S vs I	Asoc. negativa	nd	nd
Bjelke, 1974, Minneapolis	83	Hortalizas	nd	Asoc. negativa	nd	nd
		Tomates	nd	Asoc. negativa	nd	nd
Correa y cols., 1985	90 blancos	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,9 (0,6-1,4)	Sí	Sí
		Tomates	Cuartil S vs I	0,8 (0,5-1,3)	Sí	Sí
		Brócolis	Cuartil S vs I	1,0 (0,7-1,7)	Sí	Sí
		Espinacas	Cuartil S vs I	Asoc. negativa	Sí	Sí
	100 negros	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-1,0)	Sí	Sí
		Tomates	Cuartil S vs I	0,6 (0,3-0,9)	Sí	Sí
		Brócolis	Cuartil S vs I	0,5 (0,3-0,9)	Sí	Sí
		Espinacas	Cuartil S vs I	Asoc. negativa	Sí	Sí
Risch y cols., 1985, Canadá	246	Hortalizas crucíferas	100 g/día	0,7 (0,4-1,1)	Sí	Sí
		Verduras verde pálido	100 g/día	0,3* (0,1-1,1)	Sí	Sí
Trichopoulos y cols., 1985, Piraeus, Grecia	110	Hortalizas	Cuartil S vs I	0,1* (nd)	Sí	Sí
		Cebollas	Quintil S vs I	0,2* (nd)	Sí	Sí
Tajima y Tominaga, 1985 Japón	93	Zanahoria	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Sí	No
		Coles	Tercil S vs I	2,2* (nd)	Sí	No
		Tomates	Tercil S vs I	1,2 (nd)	Sí	No
		Cebollas	Tercil S vs I	2,1* (nd)	Sí	No
		Espinaca	Tercil S vs I	2,5* (nd)	Sí	No
Jedrychowsky y cols., 1986, Cracovia, Polonia	110	Hortalizas	Tercil S vs I	0,6 (0,3-1,5)	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1987, Milán, Italia	206	Verduras	Tercil S vs I	0,3* (nd)	Sí	Sí
		Hortalizas crucíferas	Tercil S vs I	1,2 (nd)	Sí	No
		Zanahoria	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Sí	No
		Tomates	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Sí	No
		Espinaca	Tercil S vs I	1,4 (nd)	Sí	No
Hu y cols., 1988, China	241	Col china	Mitad S vs I	0,6 (0,4-0,8)	Sí	Sí
		Espinaca	Mitad S vs I	0,5 (0,3-0,8)	Sí	Sí
Kono y cols., 1988, Japón	139	Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,8 (nd) ^b	Sí	No
		Verduras y hortalizas amarillas	Tercil S vs I	1,3 (nd) ^b	Sí	No
You y cols., 1988, 1989, China	564	Hortalizas frescas	Cuartil S vs I	0,4 (0,3-0,6)	Sí	Sí
		Escalónias	Tercil S vs I	0,6* (0,5-1,0)	Sí	Sí
		Ajo	Tercil S vs I	0,5* (0,4-1,0)	Sí	Sí
		Cebollinos chinos	Tercil S vs I	0,5* (0,4-0,8)	Sí	Sí
		Cebollas	Tercil S vs I	0,8 (0,8-1,4)	Sí	Sí
Buiatti y cols., 1989, Italia	1.016	Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
		Hortalizas cocidas	Tercil S vs I	1,1 (nd)	Sí	Sí
		Cebolla/ajo	Tercil S vs I	0,8* (nd)	Sí	Sí
Demir y cols., 1990 Ankara, Turquía	100	Verduras y hortalizas amarillas crudas	Mitad S vs I	0,1* (0,0-0,1)	Sí	Sí
Kato y cols., 1990, Japón	289 hombres	Verduras y hortalizas amarillas	Mitad S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,6 (0,4-0,9)	Sí	Sí
	138 mujeres	Verduras y hortalizas amarillas	Mitad S vs I	0,8 (0,6-1,1)	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,8 (0,5-1,5)	Sí	Sí
Graham y cols., 1990, Nueva York, EUA	181 hombres	Hortalizas crudas	Nd	0,4 (0,2-0,8)	Sí	Sí
		Zanahoria	Nd	asoc. protectora*	Sí	Sí
		Tomates	Nd	asoc. protectora*	Sí	Sí
		Cebollas	Nd	asoc. protectora*	Sí	Sí
	104 mujeres	Cebollas	Nd	asoc. protectora*	Sí	Sí

CUADRO 4.6.6 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RAZÓN DE	AJUSTADOS SEGÚN	
				POSIBILIDADES (95% IC)	SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Boeing y cols., 1991, Alemania	143	Hortalizas	Tercil S vs I	0,9 (0,5-1,4)	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,6 (0,4-1,0)	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Cuartil S vs I	0,8 (nd)	Sí	Sí
		Hortalizas cocidas	Cuartil S vs I	0,5* (nd)	Sí	Sí
		Cebollas	Mitad S vs I	0,9 (0,6-1,4) ^c	Sí	Sí
		Tomates	Cuartil S vs I	0,9 (0,5-1,5) ^c	Sí	Sí
		Hortalizas crucíferas	Cuartil S vs I	0,9 (0,6-1,4) ^c	Sí	Sí
González y cols., 1991, España	354	Espinacas	Mitad S vs I	1,7 (1,1-2,7) ^c	Sí	Sí
		Coles	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
		Tomates	Tercil S vs I	0,8* (nd)	Sí	Sí
		Coliflores	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Sí	Sí
		Zanahoria	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Sí	Sí
		Cebollas	Tercil S vs I	0,7* (nd)	Sí	Sí
		Puntuación de hortalizas	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
Boeing y cols., 1991, Polonia	741	Espinacas	Tercil S vs I	1,0 (nd)	Sí	Sí
		Hortalizas verde-amarillas	Tercil S vs I	0,5* (0,3-0,8) ^d	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,4* (0,2-0,7) ^d	Sí	Sí
		Hortalizas verde-amarillas	Tercil S vs I	0,4* (0,2-0,7) ^d	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,4* (0,2-0,7)	Sí	Sí
		Verduras	Tercil S vs I	0,8* (0,6-1,0)		
		Hortalizas no verdes	Tercil S vs I	0,5* (0,4-0,7)		
Jedry-chowsky y cols., 1992, Polonia	741f	Hortalizas totales	Tercil S vs I	0,6* (0,5-0,8)		
Memik y cols., 1992, No Turquia		252	Hortalizas	Tercil S vs I	0,6* (0,3-1,2)	Sí
Palli y cols., 1992, 68g Italia		Hortalizas crudas	Tercil S vs I	0,4 (0,2-0,8)	Sí	Sí
		Hortalizas cocidas	Tercil S vs I	1,5 (0,8-2,8)	Sí	Sí
		Cebolla/ajo	Tercil S vs I	0,7 (0,3-1,4)	Sí	Sí
Tuyns y cols., 1992, Bélgica	449	Hortalizas cocidas	Cuartil S vs I	0,3* (0,2-0,5)	Sí	Sí
		Verduras de hoja cocidas	Cuartil S vs I	0,3* (nd)	Sí	Sí
		Puerros cocidos	Mitad S vs I	0,3* (nd)	Sí	Sí
		Zanahoria cocida	Mitad S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
		Cebolla cocida	Mitad S vs I	0,3* (nd)	Sí	Sí
		Tomates cocidos	Mitad S vs I	0,1 (nd)	Sí	Sí
		Hortalizas crudas	Cuartil S vs I	0,4* (0,3-0,6)	Sí	Sí
		Verduras de hoja crudas	Cuartil S vs I	0,3* (nd)	Sí	Sí
		Tomates crudos	Tercil S vs I	0,7 (nd)	Sí	Sí
		Verduras crudas	Cuartil S vs I	0,6* (0,3-0,8)	Sí	Sí
Ramón y cols., 1993, Barcelona España	117	Zanahoria	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Sí	No
		Coles	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Sí	No
		Tomates	Tercil S vs I	1,0 (nd)	Sí	No
Hansson y cols., 1993, Suecia	338	Hortalizas totales	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,8)	Sí	Sí
		Zanahoria	Cuartil S vs I	0,6* (0,4-0,9)	Sí	Sí
		Brócolis	Mitad S vs I	0,7 (0,5-1,1)	Sí	Sí
		Coles	Tercil S vs I	0,7 (0,5-1,1)	Sí	Sí
		Cebollas	Cuartil S vs I	0,8 (0,6-1,2)	Sí	Sí
		Puerros	Tercil S vs I	0,6* (0,4-0,9)	Sí	Sí
		Ajos	Mitad S vs I	0,9 (0,6-1,2)	Sí	Sí
		Tomates	Cuartil S vs I	0,7* (0,5-1,1)	Sí	Sí
		Espinaca	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,2)	Sí	Sí
Lee y cols., 1995, Corea	213	Coles	Tercil S vs I	0,2* (0,0-0,3)	Sí	Sí
		Espinacas	Tercil S vs I	0,1* (0,0-0,3)	Sí	Sí

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

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: etnia, nivel del encuestado, educación, ingreso, historia de tabaquismo, consumo de alcohol, consumo total de alimentos, residencia, zona de estudio, nivel socioeconómico, migración, predisposición familiar, hospital, calorías totales, ocupación, origen de las hortalizas, otros factores alimentarios.^b Comparación con controles de hospitales. Datos sobre los controles de la población general no notificados^c Ajustados también en función de aspectos de alimentación individual dentro del grupo de referencia^d Comparación con controles de la población general^e Comparación con controles hospitalarios.^f Familias de casos, de Boeing y cols., 1991^g Número de casos de cáncer gástrico provenientes de 923 cánceres gástricos, de Buiatti y cols., 1989

CUADRO 4.6.7 CONSUMO DE FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Kneller y cols., 1991, EUA	17.633 hom- bres ^b : 75	Frutas	Cuartil S vs I	1,5 (0,8-2,9)	Sí	Sí
Kato y cols., 1992 ^a , Japón	9.753: 57	Frutas	Tercil S vs I	1,9* (1,0-3,6)	Sí	No
Kato y cols., 1992b	3,914c: 45	Frutas	Diarias vs 1-2/mes	0,6 (0,2-1,5)	Sí	Sí
Nomura y cols., 1995 Hawai, EUA	8.006 hom- bres ^d : 250	Frutas	Cuartil S vs I	0,6* (0,4-1,0)	Sí	No

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo inferior
nd: no disponible
^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: historia de tabaquismo, residencia
^b Origen escandinavo o alemán
^c Personas a las que se les realizó gastroscopia al inicio
^d Origen japonés

CUADRO 4.6.8 CONSUMO DE FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Acheson y Doll, 1964, Inglaterra	100	Naranjas	Quintil S vs I	No asoc.	Sí	No
Higginson, 1966, Kansas City, EUA	93	Frutas frescas	Cuartil S vs I	asoc negativa	nd	nd
Graham y cols., 1972, Buffalo, EUA	160 hombres 68 mujeres	Frutas frescas Frutas frescas	nd nd	No asoc. No asoc.	Sí Sí	Sí Sí
Haenszel y cols., 1972, Hawai	220 japoneses	Frutas	nd	No asoc.	Sí	Sí
Bjelke, 1974, Noruega	228	Frutas	nd	asoc negativa	nd	nd
Haenszel y cols., 1976, Japón	783	Frutas	Cuartil S vs I	0,7* (Nd)	Sí	Sí
Correa y cols., 1985, Louisiana, EUA	189 blancos 189 negros	Frutas Frutas	Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,5* (0,2-0,9) 0,3* (0,2-0,7)	Sí Sí	Sí Sí
Risch y cols., 1985, Canadá	246	Cítricos	100 g/día	0,8* (0,6-0,9)	Sí	Sí
Trichopoulos y cols., 1985, Piraeus, Grecia	110	Frutas Limonas Naranjas	Cuartil S vs I Quintil S vs I Quintil S vs I	0,8 (nd) 0,2* (nd) 0,3* (nd)	Sí Sí Sí	Sí Sí Sí
Tajima y Tominaga, No 1985 Japón	93	Naranjas	Naranjas	Tercil S vs I	0,9 (nd)	Sí
Jedry-chowsky y cols., 1986, Cracovia, Polonia	110	Frutas Frutas	Tercil S vs I Tercil S vs I	1,4 (nd) 0,3 (0,1-0,6)	Sí Sí	No Sí
La Vecchia y cols., 1987, Milán, Italia	206	Frutas frescas Cítricos	Tercil S vs I Tercil S vs I	0,5* (nd) 0,6* (nd)	Sí Sí	Sí Sí
Kono y cols., 1988, No Japón	139	Mandarina	Tercil S vs I	0,6* (nd) ^b	Sí	No
You y cols., 1988, 564 China	139	Frutas	Frutas	Tercil S vs I	0,6 (nd) ^b	Sí
Coggon y cols., 1989, Inglaterra	95	Frutas	Tercil S vs I	0,7 (nd) ^c	Sí	No
Buiatti y cols., 1989, Sí Italia	1.016	Mandarina	Tercil S vs I	0,5* (nd) ^c	Sí	No
		Frutas frescas	Cuartil S vs I	0,6 (0,4-0,8)	Sí	Sí
		Frutas	Tercil S vs I	0,4 (0,2-0,8)	Sí	No
		Cítricos	Tercil S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,4* (nd)	Sí	Sí

Demirer y cols., 1990, Ankara, Turquía	100	Cítricos	Mitad S vs I	0,1* (0,0-0,1)	Sí	Sí
--	-----	----------	--------------	----------------	----	----

CUADRO 4.6.8 (Continuación)

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZA	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RAZÓN DE POSIBILIDADES (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Kato y cols., 1990, Japón	289 hombres 138 mujeres	Frutas	Tercil S vs I	0,8 (0,5-1,3)	Sí	Sí
Wu-Williams, 1990, No		Frutas	Tercil S vs I	0,8 (0,3-1,8)	Sí	Sí
LA County, EUA		137 hombres	Frutas	Tercil S vs I	0,7 (0,3-1,7)	Sí
Graham y cols., 1990, nd		289	Frutas	nd	No asoci.	nd
Nueva York, EUA						
Boeing y cols., 1991, Alemania	143	Frutas	Tercil S vs I	0,6* (0,4-0,9)	Sí	Sí
González y cols., 1991, España	354	Cítricos	Tercil S vs I	0,4* (0,3-0,7)	Sí	Sí
Boeing y cols., 1991, Polonia	741	Frutas	Cuartil S vs I	0,6* (nd)	Sí	Sí
Hoshiya-ma y Sasaba, Sí		Cítricos	Cuartil S vs I	1,0 (nd)	Sí	Sí
1992, Japón		Puntuación de frutas	Tercil S vs I	0,7* (nd)	Sí	Sí
Jedry-chowsky y cols., 1992, Polonia	741 ^d	294	Frutas	Tercil S vs I	0,8 (0,4-1,4) ^b	Sí
Memik y cols., 1992, No		Frutas	Tercil S vs I	0,4 (0,3-0,7) ^c	Sí	Sí
Turquía		Frutas	Tercil S vs I	0,7* (0,6-0,9)	Sí	Sí
Palli y cols., 1992, 68 ^e		252	Frutas frescas	Tercil S vs I	0,5 (nd)	Sí
Italia		Cítricos	Tercil S vs I	0,3 (0,3-0,6)	Sí	Sí
Tuyns y cols., 1992, 449		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,2 (0,1-0,5)	Sí	Sí
Bélgica		Frutas frescas	Cuartil S vs I	0,6* (0,4-0,8)	Sí	Sí
Ramón y cols., 1993, Sí		Cítricos	Tercil S vs I	0,8 (nd)	Sí	Sí
Barcelona, España		117	Frutas	Cuartil S vs I	0,9 (0,2-1,1)	Sí
Hansson y cols., 1993, Suecia	338	Cítricos	Tercil S vs I	0,5* (0,2-0,8)	Sí	Sí
		Cítricos	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,8) ^f	Sí	Sí
		Cítricos	Quintil S vs I	0,7* (0,4-1,2) ^g	Sí	Sí

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

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: etnia, nivel del encuestado, ingreso, historia de tabaquismo, consumo total de alimentos, nivel socioeconómico, educación, residencia, zona de estudio, migración, predisposición familiar, hospital, calorías totales, educación, ocupación, origen de las frutas, otros alimentos.

^b Comparación con controles de hospitales

^c Comparación con controles de la población general

^d Familias de casos, de Boeing y cols., 1991

^e Número de casos con cáncer de estómago y controles mostraron un aumento estadísticamente significativo del riesgo, esto se comprobó para varias hortalizas individuales en un estudio realizado en el Japón (Tajima y Tominaga, 1986).

Los 32 estudios se efectuaron en diversas locaciones geográficas con variados hábitos alimentarios y culturales, entre ellas Japón, Grecia, Polonia, Italia, China, Turquía, Inglaterra, Alemania, España, Bélgica, Suecia, y los estados de Kansas, Louisiana, Nueva York y California en los Estados Unidos.

En estudios epidemiológicos se han comprobado de manera consistente asociaciones protectoras para hortalizas y frutas, colectiva y separadamente. Dos estudios de cohortes y 11 de casos y controles han examinado las hortalizas en conjunto; en cada uno de ellos se

observó algún grado de disminución del riesgo con consumos elevados (estadísticamente significativo en seis).

Las pruebas para las hortalizas crudas son particularmente consistentes y potentes, ya que cada uno de los 14 estudios mostró asociación en sentido protector (estadísticamente significativas en nueve) y cinco mostraron al menos un riesgo inferior al 50% en aquellos que consumieron gran cantidad de hortalizas crudas (véanse los Cuadros 4.6.5 y 4.6.7). La mayoría de los estudios que han examinado hortalizas verdes, zanahorias o tomates han encontrado también disminuciones en el riesgo, de débiles a fuertes, en los niveles de consumo superiores. Para legumbres saladas y encurtidas, se han observado a menudo, pero no siempre, asociaciones consistentes con incrementos del riesgo, particularmente en poblaciones no occidentales (datos no

mostrados en los cuadros) (Hirayama y cols., 1971; Haenszel y cols., 1972; You y cols., 1988; Kato y cols., 1990, 1992; Lee y cols., 1995) (véanse la sección 4.6.3.1 y el capítulo 7.5).

Nueve estudios han examinado las hortalizas crudas y cocidas por separado. Aunque en dos de ellos se encontró mayor disminución del riesgo con las hortalizas cocidas que con las crudas (González y cols., 1991; Tuyns y cols., 1992), la disminución del riesgo por lo general resultó más evidente para las hortalizas crudas que para las cocidas (Higginson, 1966; Buiatti y cols., 1989; Demirer y cols., 1990) total (Boeing y cols., 1991; Ramón y cols., 1993), u otras (Kono y cols., 1988; Kato y cols., 1990) hortalizas en siete estudios.

La relación entre el consumo de hortalizas del género allium y el cáncer de estómago ha merecido atención especial. Los estudios de una cohorte y de 11 casos y controles han examinado el consumo de hortalizas allium, bien como grupo o como alimentos individuales; la más comúnmente estudiada ha sido la cebolla. Estos estudios se realizaron en zonas con diversos patrones de consumo (tipos, así como cantidades de hortalizas allium), e incluyen a los Países Bajos, Hawai, Grecia, Japón, China, Italia, los Estados Unidos, España, Polonia, Bélgica y Suecia. Todos, excepto uno de estos doce estudios, mostraron algún grado de disminución del riesgo que fue estadísticamente significativa en ocho (véanse los Cuadros 4.6.5 y 4.6.6). Seis mostraron que las personas que presentaban los mayores consumos de cebolla, cebollinos, ajos, puerro o escalonias tenían 20-60% del riesgo de aquellas con consumos menores. Cuatro estudios han comprobado importantes disminuciones, estadísticamente significativas, del riesgo con consumos elevados de cebollas. Se ha postulado que los compuestos allium realizan este efecto contra el cáncer de estómago mediante varios mecanismos (véase el capítulo 5.8 sobre compuestos allium).

Cuatro estudios de cohortes y 27 de casos y controles han examinado las frutas en conjunto; en 25 de ellos, las razones de posibilidades fueron menores de 1,0 o se notificó asociación protectora (estadísticamente significativa en 17); nueve estudios mostraron que las personas con mayores consumos tenían alrededor de 20-50% del riesgo de aquellas con consumos inferiores. En relación con los cítricos, 8 de 14 estudios han encontrado que los grandes consumidores tienen alrededor de 10-60% del riesgo que los que menos consumen; otros cuatro encontraron disminuciones inferiores en el riesgo (véanse los Cuadros 4.6.7 y 4.6.8). Las frutas cítricas son ricas en vitamina C, así como en otros compuestos bioactivos menos conocidos (véase

el capítulo 5.8); la consistencia de las pruebas en relación con los cítricos es compatible con las pruebas acerca de la vitamina C, sobre la que ya el panel ha concluido que probablemente reduzca el riesgo de cáncer.

En la mayoría de los estudios de cohortes y de casos y controles, las asociaciones de frutas y hortalizas fueron ajustadas en función de varios factores que demostraron estar asociados con el riesgo de cáncer de estómago, tales como el nivel socioeconómico, la educación, los ingresos y la ocupación (véanse los Cuadros 4.6.7 y 4.6.8). En algunos estudios las asociaciones protectoras permanecieron después de realizarse el ajuste en función de otros factores alimentarios como los alimentos salados o los feculentos (Risch y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1987; Coggon y cols., 1989; Hansson y cols., 1993; Ramón y cols., 1993; Lee y cols., 1995). Teniendo en cuenta las dificultades metodológicas que existen en la evaluación alimentaria de los estudios epidemiológicos y la naturaleza relativamente homogénea de la dieta dentro de la mayoría de las regiones, es sorprendente que los hallazgos acerca de las hortalizas y las frutas se hayan reproducido con tal consistencia en tantos estudios.

En un estudio ecológico internacional se comprobó que el consumo de hortalizas no estaba materialmente correlacionado con las tasas de cáncer de estómago ($r = 0,1-0,2$) (Armstrong y Doll, 1975). Pero estudios de correlación dentro de los países han aportado pruebas de que las hortalizas y las frutas ejercen un efecto protector. En Colombia, el consumo de hortalizas y frutas es superior en los pueblos con bajo riesgo de cáncer de estómago que en los que tienen alto riesgo (Correa y cols., 1983). Las tasas de mortalidad por cáncer de estómago en 65 provincias de China se correlacionaron inversamente con el consumo de verduras ($r = -0,44$ en hombres y $r = -0,36$ en mujeres), aunque no con el consumo de frutas (Kneller y cols., 1992). En el Japón, el aumento del consumo de frutas (no de hortalizas) desde el decenio de 1950 es paralelo a la disminución de la mortalidad por cáncer de estómago (Hirayama, 1990). Los estudios de tendencia en el tiempo realizados en Polonia y en los Estados Unidos han mostrado también disminución de la mortalidad por cáncer de estómago en el mismo período de tiempo en el que ha ocurrido un incremento del consumo de hortalizas o frutas (Howson y cols., 1986; Jedrychowski y cols., 1986).

Estudios de lesiones precancerosas realizados en los Estados Unidos han demostrado asociaciones protectoras con frutas y hortalizas combinadas (Fontham y cols. 1986), con hortalizas, excluidas las legumbres saladas de China (Kneller y cols., 1992), y con lechuga en Colombia (Haenszel y cols., 1976); sin embargo, en

el último de los estudios se notificó un incremento del riesgo con consumo elevado de moras, que es una baya muy ácida. Las frutas, verduras, hortalizas amarillas u hortalizas crudas no estaban asociadas a la gastritis atrófica crónica en un estudio japonés de casos y controles (Kate y cols., 1990).

Estudios experimentales realizados en ratones han mostrado que la inclusión de aceites de naranja y limón a la dieta reduce mucho los tumores del estómago anterior inducidos químicamente (Wattenberg y Coccia, 1991). Otro estudio realizado en animales mostró que la inclusión de 10-40% de col o repollo liofilizado en las dietas de ratones incrementa la actividad, en el estómago anterior, de varias enzimas que participan en el metabolismo de los carcinógenos, entre las que se incluyen las enzimas glutatión-S-transferasa, glutatión reductasa, quinona reductasa y otras (Ansher y cols., 1986). La importancia de estos hallazgos para el ser humano no está clara, sobre todo porque el estómago anterior de los roedores no es análogo al estómago humano.

Las frutas y las hortalizas contienen muchos compuestos biológicamente activos que pueden ser responsables de un efecto anticarcinogénico contra el cáncer de estómago. Estos compuestos y sus potenciales mecanismos bioactivos se revisan en los capítulos 5.2 (fibras), 5.6 (carotenoides, vitamina C, folato y vitamina E), 5.7 (selenio), y 5.8 (otros compuestos bioactivos).

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

Las pruebas para las hortalizas crudas, las del tipo allium y los cítricos son particularmente abundantes y consistentes para un efecto protector. Cualquier prueba no consistente con un efecto protector se relaciona casi siempre con legumbres saladas y encurtidas.

4.6.2.4 Leguminosas (legumbres)

El estudio de una cohorte de cáncer de estómago en Hawái notificó una disminución débil del riesgo, estadísticamente no significativa, con mayor consumo de tofu (Nomura y cols., 1990). Siete de nueve estudios de casos y controles (78%) de cáncer de estómago, que informaron sobre las legumbres en general, sobre tipos particulares de legumbres o sobre tofu, encontraron disminución del riesgo con consumos superiores, aunque muchas de estas asociaciones fueron débiles y no significativas estadísticamente (Risch y cols., 1985; You y cols., 1988; Buiatti y cols., 1989; González y cols.,

1989; Hoshiyama y cols., 1992; Ramón y cols., 1993; Lee y cols., 1995). Dos estudios han mostrado incrementos estadísticamente significativos del riesgo, con RP de 1,7 (Trichopoulos y cols., 1985) y 4,2 (Tuyns y cols., 1992) (véase el capítulo 6.4) para consumos elevados de frijoles. Un estudio ecológico efectuado en Colombia informó consumos muy elevados de habas en ciertos poblados con alta incidencia de cáncer de estómago (Correa y cols., 1983).

Los estudios epidemiológicos del cáncer de estómago en el Japón, China y Corea han observado tanto asociaciones protectoras como positivas para el consumo de pasta de soja fermentada (Kono y cols., 1988; Lee y cols., 1995) (véase también el capítulo 6.4). La pasta de soja o “miso” es un delicioso condimento salado hecho por la combinación de semillas de soja y algunas veces de un grano, como el arroz, con sal y un cultivo de hongos, y se deja reposar de uno a tres años. En el Japón, esta pasta se consume con más frecuencia en sopas. Las distintas asociaciones observadas para la pasta de soja en poblaciones diferentes podría explicarse por las diferencias en el contenido de sal y la contaminación por hongos en distintos tipos de pasta de soja.

Las pruebas que relacionan las leguminosas y el riesgo de cáncer de estómago son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.6.2.5 Nueces y semillas

Un estudio de casos y controles de cáncer de estómago realizado en Grecia notificó un incremento en el riesgo con mayor consumo de nueces; la razón de posibilidades para el consumo de 10 o más veces por mes, frente a nunca, fue de 2,8 ($p < 0,01$ para la tendencia) (RP calculada a partir de los datos del artículo) (Trichopoulos y cols., 1985). Un estudio de casos y controles efectuado en el Canadá no encontró asociación para el consumo de “semillas y legumbres”, con una RP de 0,9 (ns) para un incremento de 100 g/día (Risch y cols., 1985). Otro estudio de casos y controles realizado en el Japón describió una disminución del riesgo con el incremento del consumo de nueces; la RP fue de 0,5 (0,3-0,8) para un consumo de 3 o más veces por mes, frente a nunca (Hoshiyama y Sasaba, 1992).

En un experimento realizado en animales, la inclusión de semillas de amapola en las dietas de ratones produjo inhibición de los tumores de estómago inducidos químicamente (Aruna y Sivaramakrishnan, 1992).

Las pruebas que relacionan las dietas de alto contenido en nueces y semillas con el riesgo de cáncer de estómago

son limitadas y contradictorias; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.6.2.6 Carnes, aves, pescados y huevos

Carnes

No existen pruebas de que las carnes, como tales, estén relacionadas con el riesgo de cáncer de estómago. Las pruebas de aumento del riesgo se relacionan con carnes curadas y ahumadas, y con los métodos de cocción, como se ve en la sección 4.6.3.3.

4.6.2.7 Hierbas, especias y condimentos

Ajo

En muchos estudios epidemiológicos se ha examinado el consumo de hortalizas Allium como grupo, entre los que se incluye el ajo, las cebollas, escalonias, cebollinos y puerros, y el riesgo de cáncer de estómago (véanse los Cuadros 4.6.3 y 4.6.5). Las pruebas con relación a las hortalizas allium son particularmente abundantes y consistentes para este cáncer, si se compara con otros sitios, pues 9 de 11 estudios han notificado asociaciones protectoras (véase el Cuadro 6.3.2). Como se comentó en la sección 4.6.2.3, el panel ha concluido que las pruebas relacionadas con las hortalizas allium como grupo son particularmente consistentes para plantear un efecto protector contra el cáncer de estómago.

Pocos estudios han evaluado específicamente al ajo. En el estudio prospectivo de una cohorte en los Países Bajos, el uso de un suplemento de ajo no se relacionó con el riesgo (Dorant y cols., 1996).

Un estudio de casos y controles realizado en China (Tou y cols., 1989) encontró que el consumo de ajo estaba asociado con una disminución del riesgo de cáncer de estómago; con una razón de posibilidades de 0,7 (0,4-1,1) para consumos de más de 0,5 kg/año, comparado con no consumo; este estudio mostró también una fuerte asociación protectora para las hortalizas allium en general. Asimismo, un estudio italiano informó que las personas que se encontraban en los terciles más elevados de consumo de ajo cocinado tenían 40% del riesgo de las ubicadas en los terciles inferiores ($p < 0,001$ para la tendencia) (Buiatti y cols., 1989). Otro estudio de casos y controles sueco no encontró asociación material para el consumo de ajo más de una vez por mes, comparado con menos frecuentemente, para dietas 20 años antes de la entrevista (Hannson y cols., 1993). De modo similar, un estudio realizado en España informó que no hay asociación entre el ajo utilizado para aderezar y el riesgo de cáncer de estómago (González y cols., 1991).

Una observación ecológica mostró que la provincia en el norte de China que tiene la menor mortalidad por cáncer de estómago es muy conocida por su producción de ajo (You y cols., 1989).

Se ha demostrado que los extractos de ajo y sus constituyentes químicos (dialilsulfida y otros compuestos allium) son antimutagénicos in vitro e inhibidores de la tumorigénesis animal, como lo analizan en detalle Dorant y sus colaboradores (Dorant y cols., 1993). Se ha comprobado que los extractos de ajo matan a *Helicobacter pylori* in vitro a concentraciones que se alcanzan in vivo con el consumo de 1-2 dientes de ajo por día (Siram y cols., 1977). Varios mecanismos preventivos potenciales contra el cáncer de compuestos allium que contienen azufre, y que solo se encuentran en las hortalizas allium, se revisan con más profundidad en el capítulo 5.8.

Las pruebas que sugieren, si así fuera, que las dietas con alto contenido en ajo disminuyen el riesgo de cáncer de estómago, son, hasta el momento, insuficientes.

Chiles

Un extenso estudio de casos y controles de cáncer de estómago realizado en Italia encontró que el consumo elevado de chiles se asociaba con disminución del riesgo de cáncer de estómago (razón de posibilidades 0,6, $p < 0,001$) (Buiatti y cols., 1989), mientras que otro estudio de casos y controles efectuado en México encontró que el consumo elevado aumentaba el riesgo, particularmente para el tipo intestinal de cáncer de estómago (López Carrillo y cols., 1994). Otro estudio de casos y controles realizado en Corea (Lee y cols., 1995) demostró un incremento del riesgo asociado al alto consumo de guiso de pasta de soja con ajíes picantes; sin embargo, en este estudio la pasta de semilla de soja cocinada sola se asoció también a un incremento del riesgo (Lee y cols., 1995).

En un estudio realizado en humanos, en el que se administró pimienta roja por vía intragástrica, equivalente a 0,1-1,5 gramos, junto a una comida de prueba, se hizo evidente un daño en la mucosa gástrica, medido por la exfoliación de las células gástricas y el microsangramiento de la mucosa (Myers y cols., 1987).

Se ha comprobado que los chiles deshidratados, no los frescos o en aliños, contienen nitrosaminas volátiles, las que pueden ser carcinogénicas (Tricker y cols., 1988). Por otra parte, se ha demostrado que la capsaicina, que es el componente picante de los chiles, protege contra el daño de la mucosa gástrica inducido por la aspirina en ratas (Holzer y cols., 1989). Se ha comprobado que la capsaicina conduce a la liberación de una sustancia entérica, la sustancia P, que acelera el tiempo del tránsito (Monsereenasorn y cols., 1982; Silkoff y cols., 1988), y por tanto puede reducir, teóricamente, el tiempo de contacto entre la mucosa y cualquier

carcinógeno que se encuentre en el contenido gastrointestinal.

Las pruebas que relacionan las dietas con alto contenido en Chile y el riesgo de cáncer de estómago son fragmentarias y contradictorias; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.6.2.8 Café, té y otras bebidas

Café

Dos estudios prospectivos, en los que participaron cohortes de hombres japoneses en Hawái y de adultos en Noruega, no han encontrado asociación estadísticamente significativa entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de estómago (Nomura y cols., 1986; Jacobsen y cols., 1986); estos estudios se muestran en el Cuadro 4.6.9.

En 1991, un Grupo de Trabajo del IARC revisó las pruebas sobre el consumo de café y el riesgo de cáncer y concluyó que, de cinco estudios de casos y controles de cáncer de estómago, ninguno mostró asociación estadísticamente significativa; en un estudio realizado en Grecia las razones de posibilidades fueron 3,2 (ns) para cinco tazas por día, al compararlo con una taza; las razones de posibilidades en los cuatro estudios restantes estaban entre 1,0 y 1,3 para los niveles de consumo superiores (IARC, 1991; Higginson, 1966; Graham y cols., 1967; Tajima y Tominaga, 1985; Trichopoulos y cols., 1985; La Vecchia y cols., 1989). Asimismo, estudios posteriores de casos y controles llevados a cabo en España, Turquía y Suecia no han encontrado asociación sustancial entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de estómago (Agudo y cols., 1992; Memik y cols., 1992; Hansson y cols., 1993). Estos ocho estudios de casos y controles se presentan en el Cuadro 4.6.10.

De dos estudios prospectivos y ocho de casos y controles, ninguno ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el consumo de café y el riesgo de cáncer de estómago.

El consumo elevado de café probablemente no tiene relación con el riesgo de cáncer de estómago.

Té

En una revisión realizada en 1993 sobre el consumo de té y el cáncer que resume 13 estudios epidemiológicos de cáncer de estómago, cuatro encontraron una asociación protectora (dos ecológicos y dos de casos y controles), dos demostraron incremento del riesgo con consumos elevados (uno de cohorte y uno de casos y controles), y siete (todos de casos y controles) no hallaron relación; en estos estudios se incluyó tanto el té verde como el negro (véase Yang y Wang, 1993).

En 1991, un Grupo de Trabajo del IARC revisó los datos disponibles sobre el consumo de té y el riesgo de cáncer de estómago. El Grupo señaló que el estudio de una cohorte demostró aumento del riesgo con consumo elevado, el cual persistía luego de efectuarse ajustes en función de la clase social, y que cuatro de cinco estudios de casos y controles no mostraron asociación.

En este informe, se intenta examinar las asociaciones para el té verde y el negro por separado, debido a que poseen diferentes constituyentes y, por tanto, efectos biológicos potencialmente distintos.

Té verde

Cuatro de cinco estudios de casos y controles sobre té verde realizados en el Japón (Tajima y Tominaga, 1985; Kono y cols., 1988; Kato y cols., 1990) y en China (Yu y Hsieh, 1991; Yu y cols., 1995) sugirieron un efecto protector. Aunque se encontró una disminución significativa del riesgo solo entre los que consumían 10 tazas o más por día en un estudio japonés (Kono y cols., 1988), se observó una clara relación dosis-respuesta en un estudio efectuado en China (Yu y cols., 1995). Un estudio japonés de casos y controles no observó asociaciones materiales para el té verde (RP = 0,8, 0,5-1,3 para mujeres, y 1,0, ns para hombres, para cinco o más tazas por día, al compararlas con ninguna) (Kato y cols., 1990).

CUADRO 4.6.9 CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	FACTOR DE EXPOSICIÓN AL CAFÉ	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO	AJUSTADOS SEGÚN	
				RELATIVO (95% IC)	SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Jacobsen, y cols., 1986	16.555: 147	Café	3 7 vs 2 tazas/día	1,5**	Sí	Sí
Nomura y cols., 1986	7.355 japoneses: 147	Café	3 5 vs 0 tazas/día	No asoci.**	Sí	No

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo superior frente a inferior
^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes factores: residencia

CUADRO 4.6.10 CONSUMO DE CAFÉ Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE NO. DE CASOS	EXPOSICIÓN	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO	AJUSTADOS SEGÚN	
				RELATIVO (95% IC)	SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Higginson, 1966, Kansas, EUA	93	Café	e	No asoc.	No	No
Graham y cols., 1967, Nueva York, USA	276	Café	nd	No asoc.	Sí	No
Tajima y Tominaga, 1985, Nagoya, Japón	93	Café	Cada día vs no consumo	1,0	Sí	No
Trichopoulos y cols., 1985, Piraeus, Grecia	110	Café y té	Quintil S vs I	Asoc. positiva**		Sí
La Vecchia y cols., 1989, Italia septentrional	397	Café	> 3 vs 0-1 taza/día	1,3**	Sí	Sí
Memik y cols., 1992, Turquía	252	Café turco	> 4 vs 0-1 taza/día	No asoc.	Sí	No
Agudo y cols., 1992, España	119 mujeres	Café	Consumidores vs no consumidores	1,1 (0,5-2,1)	Sí	Sí
	235 hombres	Café	Consumidores vs no consumidores	0,9 (0,6-1,4)	Sí	Sí
Hansson y cols., 1993, Suecia	338	Café	> 6.200 vs < 2.200 ml/ /semana	1,1 (0,7-1,6)*	Sí	Sí

*p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo inferior
nd: información no disponible o no está clara en el artículo
^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: momento de la entrevista, años de escolaridad, zona de residencia, nivel socioeconómico, clase social, educación, estado civil, consumo de alcohol
^b TR se refiere al consumo 20 años antes de la entrevista. RP = 1,4 (0,8-2,2)* para consumos de > 3.100 vs 0 ml/semana en la adolescencia
^c Diferencias no significativas entre casos y controles en proporciones que notifican niveles diferentes de consumo de café

Varios experimentos en animales que se han realizado con infusiones de té verde han mostrado una reducción de la incidencia de cáncer de estómago inducido experimentalmente (véase Yang y Wang, 1993).

Se conoce que los extractos de polifenol del té, especialmente del té verde, poseen efectos anticarcinogénicos en animales (Yang y Wang, 1993). Un estudio en animales demostró que la epigallocatequina, componente principal de los polifenoles del té verde, inhibe la carcinogénesis química en el estómago glandular (Yamane y cols., 1995). Otro estudio sugiere que el efecto anticarcinogénico de las catequinas del té verde puede ser superior al de los polifenoles del té negro (Wang y cols., 1992).

El consumo elevado de té verde posiblemente disminuye el riesgo de cáncer de estómago.

Té negro

En el Cuadro 4.6.11 se presentan tres estudios prospectivos de cáncer de estómago que examinaron el consumo de té negro. Uno de ellos observó incremento moderado del riesgo con consumos elevados en hombres británicos, el cual fue parcialmente pero no totalmente atribuible a la clase social como factor que pue-

de inducir a error (Kinlen y cols., 1988). El estudio de una cohorte realizado en los Países Bajos notificó asociaciones protectoras que desaparecieron cuando fueron ajustadas en función de la educación, el consumo de vitamina C y otros factores; las razones de posibilidades antes y después del ajuste multivariado fueron 0,7 (p = 0,15 para la tendencia) y 0,9 (ns; p para la tendencia), respectivamente (Goldbohm y cols., 1996). Un tercer estudio de hombres japoneses en Hawai no encontró asociación (Heilbrun y cols., 1986).

Otro estudio reciente de una cohorte de mujeres estadounidenses notificó una disminución del riesgo de todos los cánceres del tracto digestivo, con un riesgo relativo de 0,7 (0,5-0,98) para dos o más tazas de té negro por día, comparados con un solo consumo mensual o menos (Zheng y cols., 1996). No se informó resultado para el cáncer de estómago específicamente, debido al bajo número de casos, pero el riesgo relativo para los cánceres del tracto digestivo superior fue de 0,4 (0,1-1,4), basado en 47 casos totales.

En el Cuadro 4.6.12 se presentan 12 estudios de casos y controles que examinaron el consumo de té negro. Nueve de ellos no han mostrado relación con el riesgo de cáncer de estómago, dos, realizados en Turquía y en Suecia, mostraron una disminución

CUADRO 4.6.11 CONSUMO DE TÉ NEGRO Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTE

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
				SEXO Y	OTRAS EDAD
VARIABLES ^a					
Heilbrun y cols., 1986, 7.833 hombres ^b : 136 Hawai, EUA		Tercil S vs I	1,0 (nd)	Sí	No
Kinlen y cols., 1988, 14.085 hombres: 172 Londres, Inglaterra		Quintil S vs I	2,5* (nd)	Sí	No
Goldbohm y cols., 58.279 hombres: 144 1996, Holanda	62.573 mujeres: 39	Sextil S vs I Sextil S vs I	0,9 (0,5-1,8) 0,9 (0,5-1,8)	Sí Sí	Sí Sí
*p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo inferior					
nd: información no disponible o no está clara en el artículo					
^a Ajustados o pareados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: educación, predisposición familiar, consumo de café y vitamina C					
^b Origen japonés					
^c Estudio de la Cohorte de los Países Bajos sobre Dieta y Cáncer					

CUADRO 4.6.12 CONSUMO DE TÉ NEGRO Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
				SEXO Y	OTRAS EDAD
VARIABLES ^a					
Acheson y Doll, 1964, Inglaterra	100	nd	No asoc.	Sí	No
Higginson, 1966, Kansas City, EUA	93	Cuartil S vs I	No asoc.	nd	nd
Graham y cols., 1972, Buffalo, EUA	168 hombres	nd	No asoc.	Sí	Sí
68 mujeres		nd	No asoc.	Sí	Sí
Risch y cols., 1985, Canadá	246	nd	No asoc.	Sí	Sí
Trichopoulos y cols., 1985, Piraeus, Grecia	110	Quintil ^b S vs I	3,2 (nd)	Sí	Sí
Tajima y Tominaga, 1985, Japón	93	Mitad S vs I	0,8 (nd)	Sí	No
Demirer y cols., 1990, Ankara, Turquía	100	Sextil S vs I	0,6 (nd)	Sí	Sí
Agudo y cols., 1992, España	235 hombres	nd	0,8 (nd)	Sí	Sí
119 mujeres		nd	1,8 (nd)	Sí	Sí
Hoshiyama y Sasaba, 1992, Japón	294	Tercil S vs I	1,4 (0,9-2,2) ^c	Sí	Sí
		Tercil S vs I	1,2 (0,7-2,1) ^d	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1992, Milán, Italia	564	Mitad S vs I	1,0 (0,8-1,3)	Sí	Sí
Memik y cols., 1992, Turquía	252	Tercil S vs I	0,5* (0,3-1,0)	Sí	No
Hansson y cols., 1993, Suecia	338	Cuartil S vs I	0,7* (0,5-1,1)	Sí	Sí

* p ≤ 0,05 para tendencias o comparaciones con el nivel de consumo inferior
nd información no disponible o no está clara en el artículo
^a Ajustados o pareados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: etnia, consumo total de alimentos, educación, residencia, historia de tabaquismo, nivel socioeconómico, consumo de café, calorías totales, consumo de frutas, hortalizas, pescado preservado y congelado
^b Incluye café
^c Comparación con controles de la población general
^d Comparación con controles hospitalarios

estadísticamente significativa del riesgo con los consumos mayores, y uno en Grecia comprobó un incremento del riesgo para consumos elevados de té y café combinados, pero no fue estadísticamente significativo.

La mayoría de los tres estudios de cohortes y los 12 de casos y controles no han mostrado asociación con el riesgo de cáncer de estómago, luego de realizar el control según factores que podrían inducir a error, como son la clase social o la educación.

El consumo elevado de té negro probablemente no tiene relación con el riesgo de cáncer de estómago.

4.6.3 PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

4.6.3.1 Sal, salazón y refrigeración

Sal

Un estudio prospectivo del cáncer de estómago que examinó el consumo de sal (Cuadro 4.6.13) no mostró asociación con la ingestión de sal de mesa o shoyu (Nomura y cols., 1990).

En el Cuadro 4.6.14 se presentan 16 estudios de casos y controles que han evaluado el consumo de sal de mesa o de alimentos salados. Ocho de ellos han calculado la sal total de la dieta o del consumo de sodio; de ellos, cuatro, conducidos en los Estados Unidos, España, Puerto Rico y Corea, han mostrado incrementos estadísticamente muy significativos en el riesgo (RP = 2,1-5,0 para los niveles de consumo superiores) (Graham y cols., 1990; Ramón y cols., 1993; Nazario y cols., 1993; Lee y cols., 1995). Los cuatro estudios restantes no mostraron asociaciones sustanciales (Modan y cols., 1974; Correa y cols., 1985; Risch y cols., 1985; You y cols., 1988). Se ha señalado que los alimentos feculentos y las dietas asociadas con altos promedios de cáncer de estómago, entre las que se incluyen las de algunos países europeos, contienen cantidades sustanciales de sal en el pan y otros alimentos básicos; en lugares donde las dietas feculentas no son saladas, como en algunos países africanos, los promedios de cáncer de estómago son bajos (Jossens y Kesteloot, 1988).

Seis de los estudios que se presentan en el Cuadro 4.6.14 han examinado específicamente el uso de sal de mesa, con tres estudios, en Bélgica, Inglaterra y Polonia, que notificaron incrementos estadísticamente significativos del riesgo (RP = 1,6-6,2 para los consumos superiores) (Tuyns y cols., 1988; Coggon y cols., 1989; Boeing y cols., 1991). Otros dos estudios encontraron

razones de posibilidades sin significación estadística, con un valor de 1,5 en la mitad superior de la distribución del consumo de sal de mesa (Buiatti y cols., 1989; La Vecchia y cols., 1987); el estudio restante no notificó asociación (Boeing y cols., 1991a).

Los resultados del estudio Intersalt realizado en 24 países comprobaron una correlación entre la excreción urinaria de sodio y la mortalidad por cáncer de estómago ($r = 0,7$ en hombres y en mujeres) (Jossens y cols., 1993). El estudio incluyó países con altos promedios de excreción de sodio y mortalidad por cáncer de estómago como China, Colombia y Japón, así como con bajos promedios de ingestión de sal y cáncer de estómago como México, Islandia, Bélgica, Inglaterra y Gales. El estudio produjo hallazgos similares para la excreción de nitratos, pero el efecto del sodio parece ser de mayor potencia (Jossens y cols., 1996).

Datos descriptivos similares de accidentes cerebrovasculares y cáncer de estómago, incluida la distribución mundial de las tendencias seculares, son consistentes con el hecho de que la ingestión de sal es un factor en el cáncer de estómago (Joossens y Geboers, 1981).

En el Japón se mostró que la variación geográfica de la mortalidad por cáncer de estómago no se correlacionaba con el consumo per cápita de sal, como se estimó en la encuesta nacional de nutrición para nueve distritos (Kono y cols., 1983) o 47 prefecturas (Honjo y cols., 1994).

Las dietas con alto contenido de sal elevan la carcinogénesis inducida químicamente en el estómago glandular de ratas (Takahashi y cols., 1983; Takahashi y cols., 1984).

Las vías biológicas por las cuales la sal aumenta el riesgo de cáncer de estómago han sido bien articuladas (Correa, 1992). Aunque la sal no es intrínsecamente carcinogénica, el consumo de sal (y de alimentos salados)

CUADRO 4.6.13 CONSUMO DE SAL Y ALIMENTOS SALADOS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE ALIMENTO SALADO	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Nomura y cols., 1990 Hawai, EUA	7.990 hombres: 150	Sal de mesa/shoyu	Tercil S vs I	1,0 (0,6-1,6)	Sí	No
Kneller y cols., 1991, EUA	17.633 hombres ^c : 75	Pescado salado	Tercil S vs I	1,9 (1,0-3,6)	Sí	Sí

nd: no disponible

^a Ajustados también en función de la historia de tabaquismo

^b Origen japonés

^c Origen escandinavo y alemán

CUADRO 4.6.14 CONSUMO DE SAL Y ALIMENTOS SALADOS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	TIPO DE ALIMENTO SALADO	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
					SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Acheson y Doll, 1964 Inglaterra	100	Pescado salado/Seco	Cuartil S vs I	1,7 (nd)	Sí	No
Hirayama, 1971, Japón	454	Hortalizas saladas	nd	Asoc. positiva*	Sí	Sí
Haenszel y cols., 1972, Hawai, EUA	220 japoneses	Pescado salado/seco	Cuartil S vs I	2,6* (nd)	Sí	Sí
Bjelke, 1974, Noruega	228	Pescado salado	nd	Asoc. positiva	nd	nd
Modan y cols., 1974, Tel Aviv, Israel	Nd	Sal	nd	No asoci.	nd	nd
Haenszel y cols., 1976, Japón	783	Pescado salado/seco	Cuartil S vs I	1,2 (nd)	Sí	Sí
Correa y cols., 1985, Louisiana, EUA	9 blancos	Sal	Cuartil S vs I	1,2 (0,3-4,0)	Sí	Sí
Risch y cols., 1985, Canadá	9 negros	Sal	Cuartil S vs I	1,3 (0,4-5,0)	Sí	Sí
Tajima y Tominaga, 1985, Japón	246	Consumo de sal	nd	No asoci.	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1987, Milán, Italia	93	Pescado salado/seco	Mitad S vs I	2,0* (nd)	Sí	No
Hu y cols., 1988, China	206	Sal de mesa	Tercil S vs I	1,5 (nd)	Sí	No
Kono y cols., 1988, Japón	241	Pasta de soja salada y fermentada	Mitad S vs I	1,5 (1,0-2,2)	Sí	Sí
You y cols., 1988, China	139	Alimentos salados	Tercil S vs I	1,4 (nd) ^b	Sí	No
		Pescado salado	Tercil S vs I	1,0 (nd) ^b	Sí	No
		Pescado salado	Tercil S vs I	1,4 (0,8-1,5)	Sí	Sí
		Hortalizas saladas	Mitad S vs I	1,1 (0,7-1,8)	Sí	Sí
		Consumo de sal	Cuartil S vs I	1,1 (0,8-1,4)	Sí	Sí
Tuyns, 1988, Bélgica	293	Sal de mesa	Tercil S vs I	1,8* (1,2-2,8)	nd	nd
Coggon y cols., 1989 Inglaterra	95	Sal de mesa	Alta vs baja	6,2 (2,0-18,9)	Sí	Sí
Buiatti y cols., 1989, Italia	1.016	Pescado salado/ seco	Tercil S vs I	1,4* (nd)	Sí	Sí
		Sal de mesa	Mitad S vs I	1,5 (1,3-1,9)	Sí	Sí
Graham y cols., 1990, Nueva York, EUA	186 hombres	Ingestión de sodio	Cuartil S vs I	3,1* (1,7-5,8)	Sí	Sí
Demir y cols., 1990, Ankara, Turquía	107 mujeres	Ingestión de sodio	Tercil S vs I	4,7* (2,3-9,6)	Sí	Sí
Kato y cols., 1990, Japón	100	Alimentos salados	Mitad S vs I	3,8* (2,1-6,9)	Sí	Sí
	289 hombres	Pescado salado/ seco	Mitad S vs I	1,2 (0,9- 1,7)	Sí	Sí
	138 mujeres	Tripa de pescado salada, huevas de bacalao	Mitad S vs I	1,5* (1,1-2,1)	Sí	Sí
		Pescado salado/seco	Mitad S vs I	0,7 (0,5-1,0)	Sí	Sí
		Tripa de pescado salada,	Mitad S vs I	0,5 (0,3-1,0)	Sí	Sí
Boeing y cols., 1991, Alemania	143	Sal de mesa	Nd	No asoci.	Sí	Sí
Boeing y cols., 1991, Polonia	741	Bocadillos y galletas saladas	Tercil S vs I	1,5 (1,0-2,2)	Sí	Sí
González y cols., 1991, España	354	Sal de mesa	Mitad S vs I	1,6 (1,2-2,3)	Sí	Sí
Hoshiya-ma y Sasaba, 1992, Japón	294	Pescado salado	Mitad S vs I	1,5 (0,9-2,6)	Sí	Sí
Palli y cols., 1992, Italia ^{68e}	294	Alimentos salados	Tercil S vs I	2,3* (1,5-3,4) ^c	Sí	Sí
Ramón y cols., 1993, Barcelona, España	117	Alimentos salados	Tercil S vs I	1,1 (0,7-1,9) ^d	Sí	Sí
Nazario y cols., 1993, Puerto Rico	168	Pescado salado/seco	Tercil S vs I	1,7 (0,9-3,1)	Sí	Sí
Hansson y cols., 1993, Suecia	117	Consumo de sal	Cuartil S vs I	2,1* (1,2-7,1)	Sí	Sí
Lee y cols., 1995, Corea	136	Consumo de sal	Cuartil S vs I	5,0* (2,1-12,0)	Sí	Sí
	338	Pescado salado	Quintil S vs I	1,3 (0,8-2,1)*	Sí	Sí
		Pescado salado	Quintil S vs I	0,8 (0,5-1,3) ^g	Sí	Sí
		Consumo de sal	Tercil S vs I	3,7 (1,1-12,5)	Sí	Sí
		Bocadillos salados	Tercil S vs I	4,5* (2,5-8,0)	Sí	Sí

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

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

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: etnia, ingreso, ocupación, residencia, raza, nivel del encuestado, historia de tabaquismo, consumo de alcohol, consumo total de alimentos, zona de estudio, nivel socioeconómico, migración predisposición familiar, hospital, educación, calorías totales, otros alimentos, duración del uso de refrigeración, consumo de hortalizas saladas en verano e invierno, frutas frescas o congeladas, carne o pescado ahumados^b Comparación con controles hospitalarios en contraposición con controles de la población general^c Comparación con controles de la población general^d Comparación con controles hospitalarios^e Número de casos de cáncer de cardias gástrico, de Buiatti y cols., 1989^f Adolescencia^g Veinte años antes de la entrevista

produce daño de la capa mucosa protectora del estómago, lo que origina una respuesta inflamatoria regeneradora, e incrementa la síntesis del ADN y la proliferación celular (Charnley y Tannenbaum, 1985; Ames y Gold, 1990). Esto, típicamente, eleva la carcinogénesis inducida por carcinógenos específicos, ya que una mayor tasa de replicación celular reduce la posibilidad de reparación del ADN. El daño de la mucosa puede incrementar también la posibilidad de que los carcinógenos penetren en las células.

Se ha sugerido que la correlación significativa entre la condición de portador de *Helicobacter pylori* y las tasas internacionales de cáncer de estómago (Grupo de Estudio Eurogast, 1993), en contraste con la condición de elevada portación de *H. pylori* y las bajas tasas de cáncer de estómago en África (Holcombe, 1992), donde el consumo de sal es bajo, indican que la infección bacteriana es un cofactor junto con la sal, la cual eleva la carcinogénesis luego de que el epitelio gástrico se ha dañado (Joossens y cols., 1996).

En Colombia (Chen y cols., 1990), el alto consumo de sal medido por la relación sodio:creatinina de una muestra de orina aislada se asoció fuertemente con un incremento de la prevalencia de lesiones gástricas precancerosas, como la gastritis atrófica crónica y la displasia gástrica. En China, el consumo de sal y de salsa de soja se relacionó con el elevado riesgo de displasia (Kneller y cols., 1992). Un estudio de casos y controles hospitalarios realizado en los Estados Unidos (Fontham y cols., 1986) notificó incremento del riesgo de gastritis atrófica crónica, con metaplasia intestinal o sin ella, en asociación con el uso elevado de sal, según informaron los mismos encuestados.

Los datos epidemiológicos y experimentales, y las posibles vías biológicas, son pruebas suficientes para plantear que las dietas que contienen cantidades sustanciales de sal probablemente incrementan el riesgo de cáncer de estómago.

Los alimentos salados

Se han asociado gran variedad de alimentos salados con el incremento del riesgo de cáncer de estómago. Un estudio prospectivo sugiere incremento del riesgo con consumos elevados de pescado salado, aunque este incremento no fue estadísticamente significativo (Kneller y cols., 1991). Doce de los estudios presentados en el Cuadro 4.6.14 han examinado el consumo de pescado salado, con tres estudios realizados en Hawai, Japón e Italia que notificaron aumentos del riesgo estadísticamente significativos con consumos elevados (RP = 1,4 a 2,6) (Haenszel y cols., 1972; Tajima y

Tominaga, 1985; Buiatti y cols., 1989). Otro estudio realizado en el Japón mostró un incremento estadísticamente significativo del 50% del riesgo para consumos elevados de tripa de pescado salada y huevas de bacalao en hombres, pero no en mujeres, y ninguna asociación para pescado salado/seco en general, para ambos sexos (Kato y cols., 1990). Aumentos estadísticamente no significativos en el riesgo se observaron en otros cuatro estudios (RP = 1,5 a 1,7 para consumos elevados en estudios que notificaron estimaciones de riesgo) (Acheson y Doll, 1964; Bjelke 1974b; González y cols., 1991; Palli y cols., 1992). Los cuatro estudios restantes no mostraron asociación (Haenszel y cols., 1976; Kono y cols., 1988; You y cols., 1988; Hansson y cols., 1993).

Otros estudios de casos y controles han examinado el consumo de alimentos salados en general, hortalizas saladas u otros alimentos salados específicos, como la pasta de soja o los bizcochos salados o “pretzels”; en su mayor parte, estos estudios han encontrado grados variables de aumento del riesgo con niveles elevados de consumo (Hirayama y cols., 1971; Hu y cols., 1988; Kono y cols., 1988; You y cols., 1988; Demirer y cols., 1990; Boeing y cols., 1991a; Hishiyama y Sasaba, 1992; Lee y cols., 1995) (véase el Cuadro 4.6.14).

Generalmente, en el Japón las hortalizas se encurten con sal, y se ha notado asociación entre hortalizas encurtidas e incremento del riesgo en japoneses residentes en Hawai (Haenszel y cols., 1972), pero no en el Japón (Haenszel y cols., 1976).

En todo el mundo, existe una correlación fuerte y consistente entre el consumo de sal y alimentos salados y la incidencia de cáncer de estómago y lesiones precancerosas (Puffer y cols., 1967; Montes y cols., 1985). En un estudio ecológico de 65 provincias rurales en China (Kneller y cols., 1992) el consumo de legumbres preservadas en sal se asoció débilmente con la mortalidad por cáncer de estómago.

En el Japón, el consumo de pescado seco se relacionó positivamente con la gravedad de la metaplasia intestinal en hombres, pero no en mujeres (Nomura y cols., 1982), aunque un estudio de casos y controles hospitalarios no encontró asociación entre gastritis atrófica crónica y pescado salado/seco, intestino salado de pescado o legumbres encurtidas con sal (Kato y cols., 1990). En Italia, el consumo de pescado salado/seco se relacionó con un aumento del riesgo de gastritis atrófica crónica grave determinado por los niveles de pepsinógeno sérico (Anónimo, 1992).

La ingestión de alimentos salados, así como de sal, produce daños de la capa protectora de la mucosa en el estómago, y puede así elevar la carcinogénesis.

Los datos epidemiológicos y experimentales, y las posibles vías biológicas, son suficientes para probar que las dietas con elevado contenido de alimentos salados probablemente incrementan el riesgo de cáncer de estómago.

Refrigeración

Diez estudios de casos y controles de cáncer de estómago han examinado el uso del refrigerador y se presentan en el Cuadro 4.6.15. Nueve de estos estudios encontraron algún grado de asociación protectora con la duración del uso; estos se realizaron en Canadá, Estados Unidos, Inglaterra, Italia, Alemania, Suecia, Turquía y Corea (Risch y cols., 1985; Buiatti y cols., 1989; Coggon y cols., 1989; Demirer y cols., 1990; Graham y cols., 1990; Boeing y cols., 1991a; Hansson y cols., 1993; Lee y cols., 1995). En un estudio realizado en Turquía se encontró asociación protectora con la posesión de un refrigerador (Demirer y cols., 1990), pero no en uno llevado a cabo en los Estados Unidos (Correa y cols., 1985).

El factor crítico que determina el efecto de la refrigeración doméstica sobre la reducción del riesgo de cáncer de estómago podría ser el tiempo de uso del equipo. En Inglaterra, no se mostró efecto para 15-29 años de uso, pero las razones de posibilidades disminu-

yeron a 0,5 luego de 29 años (Coggon y cols., 1989). En Italia, las razones de posibilidades descendieron a 0,5 después de 40 años de uso (La Vecchia y cols., 1990).

La refrigeración puede producir disminución del riesgo de cáncer de estómago, por la reducción concomitante del consumo de alimentos salados o por el incremento del consumo de hortalizas y frutas, los cuales pueden preservarse por períodos mayores con su ayuda. Se ha demostrado que el uso de la refrigeración se correlaciona inversamente con la salazón, con otros métodos de preservación de alimentos que utilizan sal, tales como los curados y ahumados, y con el volumen de sal en las dietas. También, existe una consistente correlación entre el uso de la congelación industrial y doméstica, congelación y refrigeración, y el descenso de las tasas de cáncer de estómago (y accidentes cerebrovasculares) en todo el mundo (Joossens y Kesteloot, 1996).

Las pruebas de que la refrigeración disminuye el riesgo de cáncer de estómago son convincentes.

El efecto puede verse como indirecto o adventicio, pero es importante, mucho más debido a la prevalencia del cáncer de estómago en el mundo.

CUADRO 4.6.15 USO DE LA REFRIGERACIÓN Y RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	NO. DE CASOS	COMPARACIÓN (CUANTIL SUPERIOR VS INFERIOR)	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN	
				SEXO Y EDAD	OTRAS VARIABLES ^a
Correa y cols., 1985, Louisiana, EUA	391	nd	No asoc.	nd	nd
Risch y cols., 1985, Canadá	246	nd	0,8* (0,7-1,0)	Sí	Sí
Buiatti y cols., 1989, Italia	1.016	Tercil S vs I	0,7 (0,5-1,0)	Sí	Sí
Coggon y cols., 1989, Inglaterra	94	Cuartil S vs I	0,5* (0,2-1,0)	Sí	No
Demirer y cols., 1990, Ankara, Turquía	100	nd	Asoc. negativa*	Sí	Sí
La Vecchia y cols., 1990, Milán, Italia	464	Cuartil S vs I	0,5* (0,3-0,9)	Sí	No
Graham y cols., 1990, Nueva York, EUA	177 hombres 98 mujeres	Cuartil S vs I Tercil S vs I	0,4* (0,2-0,8) 0,7* (0,3-1,4)	Sí Sí	Sí Sí
Boeing y cols., 1991, Alemania	143	Tercil S vs I	0,7* (0,4-1,4)	Sí	Sí
Hansson y cols., 1993, Suecia	338	Sextil S vs I	0,4 (0,2-1,0)	Sí	Sí
Lee y cols., 1995, Corea	210	Tercil S vs I	0,2* (0,1-0,4)	Sí	Sí

*p ≤ 0,05 para tendencias o como comparaciones con el menor número de años

nd: información no disponible

^a Ajustados también en función de uno o más de los siguientes aspectos: consumo total de alimentos, etnia, residencia, migración, nivel socioeconómico, predisposición familiar, hospital, índice de masa corporal, consumo de frutas y hortalizas, educación

4.6.3.2 Alimentos curados y ahumados

Carnes curadas

Un estudio prospectivo de hombres japoneses residentes en Hawái encontró un RR de 1,3 (0,9-2,0) para altas frecuencias de consumo combinado (cinco veces o más frente a una o menos por semana) de jamón, tocino y salchichas (Nomura y cols., 1990). Otro estudio prospectivo realizado en los Estados Unidos encontró también una asociación positiva débil con el consumo de tocino o derivados de cerdo (Kneller y cols., 1991); los RR (y 95% IC) para < 3, 3-5, 6-13, y 14 veces o más por mes fueron 1,0 (referente), 1,7 (0,9-3,3), 2,0 (1,0-3,9), y 1,4 (0,6-3,1), respectivamente. Seis estudios de casos y controles de cáncer de estómago han examinado la asociación con los elementos por separado de las carnes curadas (La Vecchia y cols., 1987; Boeing y cols., 1991b; Tuyns y cols., 1992), con carnes curadas en conjunto (González y cols., 1991) o con un grupo más amplio de carnes procesadas o preservadas (Buiatti y cols., 1989; Boeing y cols., 1991a). En general, se observó una pequeña, significativa o no significativa, elevación en el riesgo en el nivel de consumo superior; los RR oscilaron entre 1,0 (Boeing y cols., 1991b) y 1,7 (Boeing y cols., 1991a). (Véase también el Recuadro 4.6.4.)

Las pruebas sugieren que las dietas con alto contenido de carnes curadas pueden incrementar el riesgo de cáncer de estómago, pero aún son insuficientes.

Alimentos ahumados

El consumo regular de carnes y/o pescado preservado ahumado se ha notado en zonas con alta mortalidad por cáncer de estómago. En Islandia, Hungría y Letonia (NAS, 1982). En la mayoría de los estudios analíticos, los alimentos ahumados se han considerado junto a otros alimentos preservados. De seis estudios de casos y controles que investigaron la asociación con alimentos ahumados como aspecto separado, dos encontraron asociaciones positivas con el pescado ahumado en los Estados Unidos (Bjelke, 1974a) y con alimentos ahumados entre estadounidenses negros, pero no entre blancos, en los Estados Unidos (Correa y cols., 1985). Otros no encontraron asociación en Inglaterra (Acheson y Doll, 1964; Coggon y cols., 1989) y una reducción no significativa del riesgo en Bélgica (Tuyns y cols., 1992) y Suecia (Hansson y cols., 1993).

Cualquier llama caliente lleva a la producción de compuestos nitrosilos. La exposición de los alimentos a estos vapores nitrosilos esencialmente tiene el mismo efecto que la curación con soluciones de nitratos o nitritos. Los alimentos ahumados pueden tener también,

en su superficie, hidrocarburos aromáticos policíclicos que son carcinogénicos.

Las pruebas en relación con las dietas de alto contenido de alimentos ahumados son contradictorias; no es posible emitir un juicio definitivo.

4.6.3.3 Cocción

Asado (a la parrilla) y a la barbacoa; fritos

Aunque un estudio japonés (Kono y cols., 1988) no observó asociación entre el riesgo de cáncer de estómago y alguno de los siguientes: pescado asado, carne a la parrilla, o bistec y hamburguesas por separado y el cáncer de estómago, un estudio realizado en Corea (Lee y cols., 1995) notificó un riesgo relativo de 6,3 (3,5-11,4) entre los consumidores frecuentes de carne y pescado asados. Se encontró una tendencia al incremento del riesgo con el uso de asados (a la parrilla) en Italia (Buiatti y cols., 1989).

Un estudio prospectivo realizado en el Japón (Kato y cols., 1992) también informó un incremento en la mortalidad por cáncer de estómago asociado con el consumo frecuente de pescado asado (RR = 1,8 para > 3 veces/semana frente a < 1-2 veces/mes; p para la tendencia = 0,16), y también con carne asada (RR = 2,3; p para la tendencia = 0,03). Un estudio realizado en los Estados Unidos (Wu-Williams y cols., 1990) notó una significativa asociación positiva con alimentos combinados, asados a la parrilla o ahumados (RR = 2,5, 1,2-5,9 para dos veces o más por semana frente a menos).

Aunque se mostró que el incremento del riesgo con pescado a la parrilla era independiente de las hortalizas y de otros factores relacionados en el estudio coreano (Lee y cols., 1995), el ajuste en función de otros factores de riesgo no se hizo en los otros estudios. Sin embargo, un estudio reciente realizado en los Estados Unidos muestra un incremento del riesgo para cáncer de estómago asociado con preferencias de carnes rojas asadas a la parrilla, a la barbacoa y bien cocinadas (Ward y cols., en prensa).

Las pruebas experimentales y las posibles vías biológicas se presentan en el Recuadro 7.6.1

Es razonable suponer que los datos sobre los asados a la parrilla son aplicables a algunas formas de asados a la barbacoa.

Hace más de 30 años, Acheson y Doll (1964) interrogaron acerca de las formas de procesar 48 tipos de alimentos entre 100 casos de cáncer de estómago y 200 controles hospitalarios en Inglaterra, e informaron que el consumo de alimentos fritos era inferior en los casos que en los controles (p = 0,05). Graham y cols.

RECUADRO 4.6.4 NITRATOS, NITRITOS Y COMPUESTOS N-NITROSOS

La posibilidad de que los compuestos N-nitrosados participen en el cáncer humano ha sido debatida durante muchos años. Una gran cantidad de pruebas experimentales demuestran que estos compuestos producen cáncer en animales (IARC, 1974, 1982). El estómago es un sitio comprobado para la carcinogénesis de los compuestos N-nitrosos (Mirvish, 1983, 1986). Los nitratos se encuentran en forma natural en las plantas, pero pueden alcanzar mayores niveles cuando se utilizan fertilizantes nitrogenados. Pueden encontrarse, en forma natural, en los suministros de agua, pero estos niveles se elevan aún más por el escurrimiento de los fertilizantes. Los nitratos se encuentran en los alimentos ya que se los utiliza en los alimentos "curados" como preservativos. Los nitratos y los nitritos no son carcinogénicos por sí mismos en animales (NAS, 1981). Compuestos N-nitrosos pueden formarse a partir tanto de los nitratos como de los nitritos a través de vías biológicas que se ha comprobado existen en humanos y animales; los compuestos N-nitrosos pueden formarse también durante el proceso de curación. De acuerdo con esto, se ha expresado la preocupación de que los nitritos de las carnes curadas, etc., los nitratos de los vegetales, así como las nitrosaminas preformadas, pudieran participar en la carcinogénesis gástrica.

El estudio de una cohorte del cáncer de estómago que examinó el consumo diario de compuestos relacionados con el nitrato no encontró diferencias estadísticamente significativas en el consumo entre casos y controles (Chyou y cols., 1993).

Siete estudios de casos y controles de cáncer de estómago realizados en los Estados Unidos y en Europa, han examinado el consumo de nitratos, nitritos y nitrosaminas (Correa y cols., 1985; Risch y cols., 1985; Buiatti y cols., 1990; Boeing y cols., 1991a; Palli y cols., 1992; González y cols., 1994; Hansson y cols., 1994). De seis estudios que informaron en forma específica sobre los nitratos, cuatro no mostraron asociaciones materiales, mientras que dos comprobaron una disminución del riesgo estadísticamente significativa, de moderada a potente, con consumos altos. De seis estudios que notificaron específicamente sobre los nitritos, dos observaron aumentos del riesgo estadísticamente significativos, mientras que los otros cuatro no encontraron asociaciones materiales. En un estudio que examinó el consumo de nitrosaminas se informó un gran incremento del riesgo con consumos elevados, mientras que en otro que informó sobre el consumo de

dimetilnitrosamina no se observó asociación.

Al revisar 15 estudios de correlación, basados en mediciones variables de exposición a nitratos en 10 países, Forman (1989) mostró que los estudios se dividían equitativamente: un tercio mostró un aumento de la incidencia de cáncer de estómago con mayores exposiciones, un tercio encontró disminución de la incidencia, y otro tercio no mostró asociación.

Aunque el consumo de nitratos a partir de las hortalizas puede teóricamente aportar sustrato para la formación de compuestos N-nitrosos, el consumo concomitante de otros compuestos entre los que se incluye la vitamina C (conocido inhibidor de la nitrosación endógena de las aminas) posiblemente neutralice cualquier incremento del riesgo. En estudios de alimentación controlada en humanos se mostró que cuando se consume el aminoácido prolina junto con jugo de remolacha (rica fuente de nitratos), se forma una nitrosamina, pero cuando se consume además ácido ascórbico o α -tocoferol, la producción de nitrosamina se inhibe (Oshima y Bartsch, 1981).

Los estudios sobre concentraciones de nitratos en el agua de beber no muestran asociaciones positivas con el riesgo de cáncer y niveles elevados de exposición industrial entre trabajadores que usan fertilizantes, tampoco muestran asociación con el riesgo elevado de cáncer de estómago o de cualquier otra localización (Forman y cols., 1985a,b).

Se ha demostrado que los niveles de nitratos en el jugo gástrico son progresivamente altos en individuos con lesiones precancerosas más graves en Colombia, en tanto las concentraciones de nitrato disminuyen a medida que las lesiones gástricas avanzan hacia la metaplasia o la displasia intestinal en estadounidenses de origen africano en Louisiana (Fontham y cols., 1986). Estos autores tienen la hipótesis de que las principales fuentes de exposición de nitratos en zonas de alto riesgo de Colombia son el agua de beber, los granos y las raíces de hortalizas, mientras que la exposición de nitratos en Louisiana se deriva principalmente de las verduras de hoja, que parecen proteger contra el cáncer de estómago.

Las pruebas en humanos, en cuanto al consumo de hortalizas, respaldan claramente un efecto protector contra el cáncer de estómago y de otras localizaciones, más que un efecto adverso (véase la sección 4.6.2.3).

En el estudio Intersalt, en el que se midió la excreción urinaria de nitratos en 24 países, los niveles más elevados de nitratos urinarios se asociaron a un incremento en la mortalidad por cáncer de estómago ($r = 0,57$ en hombres y r

$= 0,56$ en mujeres) (Joossens y cols., 1993). Sin embargo, cuando se dividió a los países por el consumo de sodio, esta correlación se confinó a los que mostraban un consumo de sodio alto. En países con bajo consumo de sodio, los niveles más elevados de nitratos se asociaron a inferior mortalidad. Este hallazgo ecológico al parecer sugiere que el efecto de los nitratos, si lo hubiere, varía con la exposición a la sal y posiblemente con otros factores nutricionales.

Cualquier asociación entre alimentos curados con nitratos y cáncer de estómago puede deberse a otros aspectos relacionados con las carnes y pescados preservados (Risch y cols., 1985; Buiatti y cols., 1989).

Además de los compuestos N-nitrosos preformados, se ha vinculado la formación intragástrica de dichos compuestos con la carcinogénesis gástrica humana (Mirvish, 1983; Forman, 1987). La excreción urinaria de nitroso-prolina, luego de la administración oral de prolina, que es una medida de la nitrosación endógena, se mostró que era superior en residentes de una zona con alto riesgo de cáncer de estómago que en las de bajo riesgo en el Japón (Kamiyama y cols., 1987) y Costa Rica (Sierra y cols., 1993). Se ha informado que alimentos específicos, consumidos comúnmente en poblaciones de alto riesgo, como las habas en Colombia (Yang y cols., 1984) y el pescado salado en el Japón (Marquardt y cols., 1977), contienen potentes mutágenos luego de la nitro-sación in vitro. El pescado salado japonés, luego de la nitrosación, se mostró que induce adenocarcinomas del estómago glandular en ratas (Weisburger y cols., 1980).

El consumo de nitratos que se encuentran en los vegetales probablemente no tiene relación con el riesgo de cáncer de estómago.

Las pruebas que relacionan el consumo de nitratos con los residuos de fertilizantes no son muy claras y son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Mientras que las pruebas epidemiológicas existentes son débiles, estudios de laboratorio respaldados por pruebas de posibles vías biológicas muestran una relación entre los compuestos N-nitrosos y el cáncer de estómago. En conjunto, el panel considera que los compuestos N-nitrosos, que se encuentran principalmente en las carnes curadas y en otros alimentos curados y salados, pueden estar relacionados con el riesgo de cáncer de estómago, pero las pruebas aún son insuficientes.

(1972) calcularon una puntuación en relación con la ingestión de diferentes carnes fritas, y casi no encontraron diferencias entre 228 casos y 228 controles en los Estados Unidos.

Tres estudios de casos y controles sobre la cocción y el cáncer de estómago han notado un incremento modesto y sin significación estadística en el riesgo con la carne frita en los Estados Unidos (Higginson, 1966), con carne y pescado fritos en Turquía (Demirer y cols., 1990), y con carne o pescados, combinados, fritos en sartén en Suecia (Hansson y cols., 1993), pero otros tres estudios no encontraron asociación con: alimentos fritos en Estados Unidos, Japón, Eslovenia e Islandia (Wynder y cols., 1963); alimentos muy fritos en los Estados Unidos (Wu-Williams y cols., 1990); y con la frecuencia de freír cualquier tipo de alimentos en Italia (Buiatti y cols., 1989). Se vio una asociación altamente significativa con disminución del riesgo con

la frecuencia de consumo de alimentos fritos sobre fuego abierto en Suecia (Hansson y cols., 1993) y con carne y pescados fritos en Corea (Lee y cols., 1995). Un estudio polaco encontró un RR de 2,1 asociado al consumo de carne frita frente a hervida (Jedrychowski y cols., 1992).

Aunque la cocción de la carne y el pescado a temperaturas elevadas produce la formación de aminas heterocíclicas, no existen datos experimentales que relacionen a estas últimas con el cáncer gástrico.

Las dietas con alto contenido de carnes y pescados asados (a la parrilla) o a la barbacoa posiblemente incrementen el riesgo de cáncer de estómago.

Las pruebas que relacionan el consumo de alimentos fritos y el riesgo de cáncer de estómago son contradictorias; no es posible establecer ninguna conclusión.