

4.4 Esófago

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más común por su incidencia, y la quinta causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo. En 1996, se estima que se produjeron 480.000 nuevos casos, lo que constituye el 4,6% de todos los nuevos cánceres.

La incidencia de cáncer esofágico es relativamente elevada en China, en cualquier lugar de Asia, y en otras regiones en desarrollo, y es más común en los hombres.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Las pruebas de que las dietas con alto contenido en hortalizas y frutas disminuyen el riesgo de cáncer esofágico son convincentes. Las pruebas de que el alcohol aumenta el riesgo de este cáncer también son convincentes, y, al igual que con el cáncer de boca y faringe, el riesgo se incrementa aún más entre bebedores de alcohol que fuman.

El panel destaca que las dietas con alto contenido en carotenoides y vitamina C, que se encuentran en las hortalizas y frutas y en otros alimentos de origen vegetal, posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer esofágico, y que los compuestos *N*-nitrosos que se forman en los alimentos en conservas posiblemente aumenten dicho riesgo. Las pruebas de que las dietas monótonas, con alto contenido en cereales, posiblemente incrementen el riesgo de cáncer esofágico son verosímiles, ya que son deficientes en constituyentes alimentarios protectores.

El hábito de fumar es una causa establecida de cáncer de esófago.

La forma más efectiva de prevenir el cáncer de esófago es no fumar tabaco. Las medidas nutricionales más efectivas para la prevención del cáncer esofágico son consumir dietas variadas con alto contenido de hortalizas y frutas, y evitar el alcohol.

ALIMENTOS, NUTRICIÓN Y CÁNCER DE ESÓFAGO

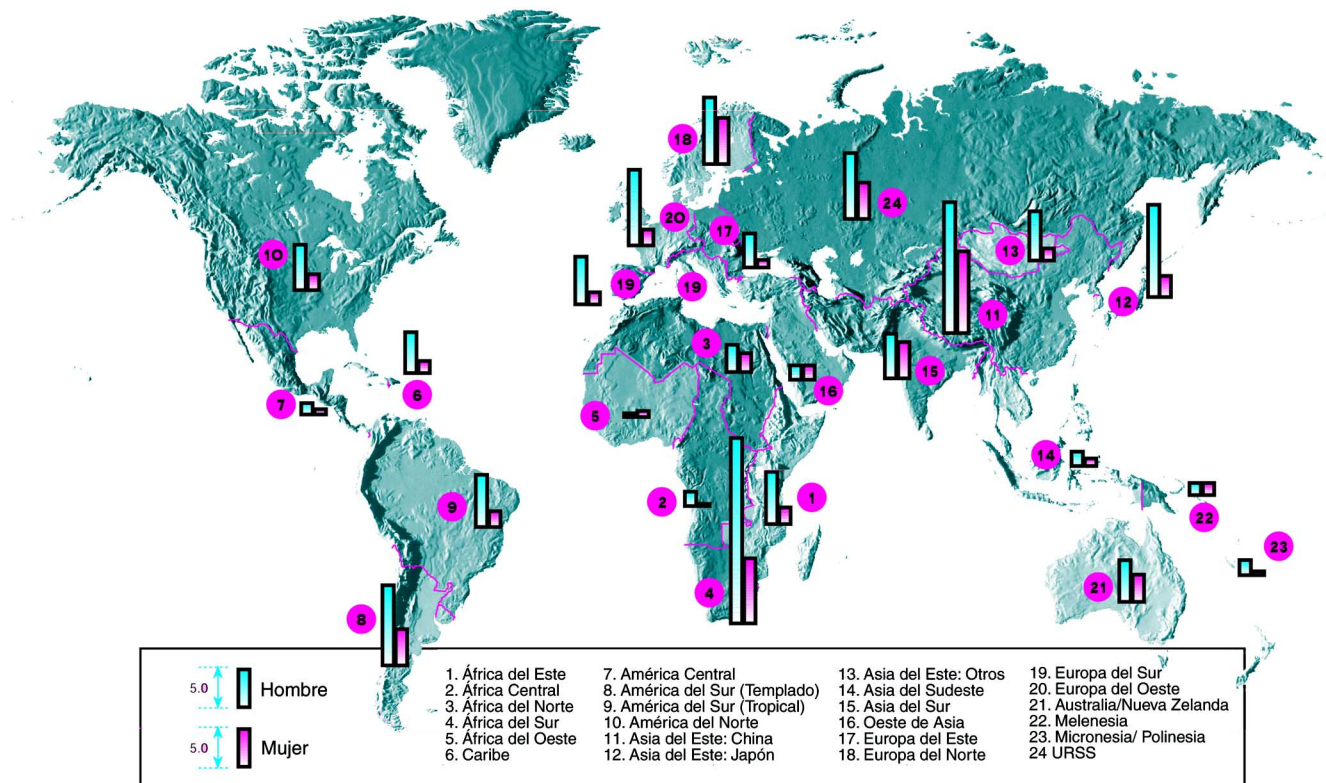
A juicio del panel, los constituyentes alimentarios y factores relacionados y los alimentos y bebidas enumerados en este cuadro modifican el riesgo de cáncer de esófago. Los riesgos se establecen de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBA	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	INCREMENTA EL RIESGO
Convincente	Hortalizas y frutas		Alcohol
Probable			
Posible	Carotenoides Vitamina C		Cereales Mate ^A Bebidas muy calientes ^a N-nitrosaminas
Insuficiente			Té ^A

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

^A Estas conclusiones posiblemente representan riesgos asociados con el consumo de bebidas muy calientes.

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



INTRODUCCIÓN

PATRONES DE INCIDENCIA

El cáncer de esófago es el octavo cáncer más frecuente en el mundo. En 1996, se estimó que se diagnosticaron 480.000 nuevos casos en todo el mundo (OMS, 1997), lo que constituye el 4,6% de todos los nuevos cánceres.

Las zonas de alto riesgo incluyen el “cinturón del cáncer esofágico”, que se extiende desde la región nortecentral de China y hacia el oeste a través del Asia Central hasta el norte de Irán. A los países en desarrollo les corresponde el 85% de la incidencia mundial total. Otras zonas de alto riesgo incluyen partes de América del Sur y el África sudoriental.

La incidencia de cáncer de esófago es mayor en hombres que en mujeres, con una estimación, en 1996, de 320.000 casos (66%) en hombres.

RECUADRO 4.4.1 FACTORES NO ALIMENTARIOS ESTABLECIDOS Y CÁNCER DE ESÓFAGO

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

- Fumar tabaco
- Esófago de Barrett

La gran mayoría de los cánceres de esófago son carcinomas de células escamosas. En la mayor parte de los países la incidencia de carcinoma esofágico de células escamosas es más elevada en hombres que en mujeres, y esta diferencia aumenta con la edad. El adenocarcinoma primario de esófago se produce, o bien conjuntamente con la metaplasia columnar de Barrett en el esófago inferior, o con las glándulas mucosas del esófago (Schottenfeld, 1984).

La mayoría de los cánceres esofágicos se encuentran en los tercios medio e inferior del esófago. Sin embargo, estudios descriptivos realizados previamente en Suecia (Wynder y cols., 1957) e históricamente en Escocia (Pearson, 1966; Schottenfeld, 1984) demostraron proporciones elevadas en el esófago superior en las mujeres. Este patrón anatómico inusual se acompañó de una deficiencia nutricional relacionada con el síndrome de Plummer-Vinson en mujeres de estas zonas. Esta forma de cáncer esofágico parece ser hoy mucho menos frecuente que hace 50 años.

Las tasas de supervivencia del cáncer esofágico son bajas, pues el 75% de los pacientes mueren en el primer año después del diagnóstico inicial. Las tasas de supervivencia a los cinco años están entre 5 y 10%. En

1996, la mortalidad atribuible al cáncer de esófago se estimó en 456.000 personas, esto es, el 6,4% de todas las muertes por cáncer (OMS, 1997).

PATOGENÉISIS

Las principales observaciones epidemiológicas en la patogénesis del cáncer esofágico incluyen la marcada variación geográfica de la incidencia, aun para distancias muy pequeñas, el predominio masculino en países de bajo riesgo que no existe en zonas de alto riesgo, y el riesgo mayor en grupos de nivel socioeconómico inferior. Parece que los factores de riesgo ambientales pueden variar, pero que el riesgo mayor entre los pobres (y que consumen dietas más marginales) es un factor común en todas partes.

Parece probable que en algunas regiones del mundo el alcohol y el tabaco actúen de manera tanto independiente como interactiva en la etiología del cáncer de esófago. Ambos pueden actuar incrementando el daño del ADN, directamente en el caso del humo de tabaco, e indirectamente a través de un metabolito, el acetaldehído, en el caso del alcohol. Además, ambas exposiciones pueden producir daño y muerte celular con la consiguiente hiperproliferación y probabilidad de que emerjan clones de células anormales con ventajas proliferativas. Este puede ser el resultado de oncogenes mutados o de la pérdida de genes supresores de tumores, entre los que se incluyen el *p53*.

En otras partes del mundo, otras exposiciones pueden ocupar el lugar de las exposiciones carcinogénicas $\frac{3}{4}$ por ejemplo, los residuos de opio y nitrosaminas $\frac{1}{4}$. Además, entre las causas de daño celular crónico y replicación celular se pueden incluir daños térmicos por bebidas calientes, deficiencias crónicas de nutrientes (véase más adelante) y varias lesiones proliferativas crónicas de etiología desconocida en la actualidad, entre las que se incluyen el esófago de Barrett.

La vía sugerida para la producción del cáncer esofágico, basada en la historia natural de la enfermedad en zonas de alto riesgo es (al igual que con el cáncer de estómago):

Esófago normal $\hat{=}$ esofagitis crónica $\hat{=}$ atrofia $\hat{=}$ displasia $\hat{=}$ cáncer

Para más información, véase Muñoz y Day (1996).

EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES

La Academia Nacional de Ciencias, en su informe titulado *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), concluyó que existía asociación entre el aumento del cáncer esofágico y el consumo de alcohol, particularmente

en combinación con el hábito de fumar. Los alimentos encurtidos y fermentados, la deficiencia de oligoelementos y el consumo de bebidas calientes se asocian también a un aumento del riesgo. El consumo frecuente de hortalizas y frutas se asoció a una disminución del riesgo. El informe posterior, *Diet and Health* (NAS, 1989), establecía que el cáncer de esófago estaba “asociado con el uso individual de tabaco y alcohol, pero especialmente con su uso combinado”. Señalaba también que los alimentos preservados aumentaban el riesgo y que varias vitaminas y minerales protegían contra el cáncer de esófago, pero las razones de estas interrelaciones aún no estaban claramente establecidas.

El informe de la OMS, *Diet, Nutrition and Prevention of Chronic Diseases* (OMS, 1990), concluyó que “los estudios epidemiológicos indican de manera clara que la ingestión de bebidas alcohólicas tiene una relación causal con el cáncer de esófago”, y que el hábito de fumar produce también cáncer en este sitio. También estableció que los estudios de correlación han encontrado asociaciones positivas entre el riesgo de cáncer esofágico y el bajo consumo de lentejas, hortalizas y frutas, proteínas animales y varias vitaminas y oligoelementos. El consumo elevado de encurtidos y encurtidos salados, y de alimentos fermentados, y el de alimentos y bebidas a temperaturas muy elevadas aumentan también el riesgo de cáncer de esófago.

REVISIÓN

4.4.1 CONSTITUYENTES DE LA DIETA

4.4.1.1 Proteína

La observación de que los cánceres de esófago tienden a estar asociados a dietas rurales tradicionales con bajo contenido en proteínas, y particularmente de proteína animal, ha llevado a sugerir que la ingestión de niveles muy bajos de proteína animal puede estar implicada en la carcinogénesis en este sitio.

Un estudio de casos y controles realizado en Francia (Tuyns y cols., 1987) y otro en los Estados Unidos (Ziegler y cols., 1981) demostraron que la ingestión elevada de proteína animal se asociaba a una disminución del riesgo de cáncer de esófago (RP = 0,2 y 0,5, respectivamente, con tendencias estadísticamente significativas en todas las categorías de ingestión).

Un estudio transectorial en África meridional (Jaskiewicz, 1989) encontró que el consumo elevado de proteína animal se asociaba a una disminución de la incidencia de lesiones citológicas leves. En estos estudios, sin embargo, los mayores niveles de consumo de

hortalizas y frutas también se asociaron con una reducción del riesgo.

Las pruebas que relacionan la ingestión de proteínas/ alimentos de origen animal y el riesgo de cáncer esofágico son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.4.1.2 Alcohol

De todos los cánceres del tracto aerodigestivo superior, la mayor cantidad de datos disponibles sobre el cáncer de esófago se refieren al alcohol. Nueve de diez estudios de cohortes y 18 de 21 estudios de casos y controles muestran un aumento del riesgo asociado con el consumo de todos los tipos de bebidas alcohólicas; 4 estudios de cohorte y 15 de casos y controles encontraron incrementos estadísticamente significativos (IARC, 1988).

Con la excepción del estudio de los trabajadores de una cervecería en Dublín (Dean y cols., 1979), todos los estudios retrospectivos de cohortes han mostrado un aumento del doble al cuádruple del riesgo de cáncer esofágico comparado con las tasas de la población general. No se dispone de información en estos estudios sobre el hábito de fumar u otros factores de riesgo para el cáncer esofágico. En un extenso estudio realizado en el Japón (Hirayama, 1979), luego de ajustarse en función del hábito de fumar, se encontraron riesgos relativos de 1,7 y 2,0 para bebedores de whisky y shochu (un tipo de licor fuerte), respectivamente. (Cuadro 4.4.1.)

Al menos 18 de los estudios de casos y controles han evaluado el efecto de diversas bebidas alcohólicas; en ellos se hicieron ajustes en función del hábito de fumar y en nueve, en función de otros aspectos de la dieta. Muchos de estos estudios se han realizado en países donde el consumo de alcohol tiene alta prevalencia y, con excepción de dos en África meridional (Bradshaw y Schonland, 1969, 1974), todos notificaron aumentos del riesgo con consumos elevados de alcohol (Cuadro 4.4.2).

Es de interés el análisis del riesgo de cáncer esofágico en relación con los diversos tipos de bebidas alcohólicas. La mayoría de las pruebas sugieren que es la cantidad de alcohol consumido, más que la bebida en particular (se ha prestado atención especial a aquellas con alto contenido de alcohol), lo que determina el riesgo de cáncer; esto se aplica tanto al cáncer de esófago como al de otras partes del tracto aerodigestivo superior. Sin embargo, existen algunas pruebas de que el Calvados (bebida destilada que se hace a partir de la pera), en particular, puede desempeñar un papel en el cáncer esofágico. Este aguardiente de peras se produce comercialmente y se confecciona en granjas para

CUADRO 4.4.1 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER ESOFÁGICO: ESTUDIOS DE COHORTES

AUTOR, AÑO Y LUGAR	TAMAÑO DE COHORTE: NO. DE CASOS	GRUPO	RIESGO RELATIVO (95% IC)	AJUSTADOS SEGÚN		
				SEXO Y EDAD	EL HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES
Sundby, 1967, Noruega	1.722: 40	Alcohólicos vs habitantes de Oslo	4,1 (2,9-4,6) ^{*d}	Hombres, Sí	No	No
Hakulinen 1974, Finlandia	205.000: 101	Abuso de alcohol	5,7 (1,4-2,1) ^{*d}	Hombres, Sí	No	No
Monson y Lyon, 1975, Massachusetts, EUA	205.000:4	Alcohólicos	4,1 (1,4-9,3) ^{*d}			
Robinette, 1979, EUA	1.382:5	Alcohólicos crónicos	1,9 (0,4-5,5) ^{**d}	Sí	No	No
Dean, 1979, Dublín	4.401: 13	Veteranos estadounidenses, alcohólicos	2,0 (0,9-5,1) ^{**d}	Hombres, Sí	No	No
	3.000:10	Trabajadores de cervecería, números de cohortes y estimados	0,6 (0,3-2,1) ^{**d}	Hombres, Sí	No	No
Hirayama, 1979, Japón	265.118: 297	Pacientes en 29 centros de salud	Cerveza 1,1 (nd) nd Sake 1,2 (nd) nd Whisky 1,7 nd (nd) Shochu 2,0 nd (nd)	Sí	Sí	No
Jensen, 1980, Dinamarca	4.401: 41	Trabajadores de cervecería	2,1 (1,5-2,8) ^{**}	Hombres, Sí	No	No
Schmidt, 1981, Canadá	9.889: 16	Alcohólicos vs población de Ontario	3,2 (1,8-5,2) ^{*d} 2,3 (1,3-3,8) ^{*d}	Hombres, Sí	Cohorte de fumadores 94%	No
Adami, 1992, Suecia	9.353: 26	Alcohólicos vs veteranos estadounidenses alcohólicos	Hombres 6,9 (4,5-10,0) ^{*e} Mujeres 5,9 (0,1-32,6) ^{*e}			

* p < 0,05 para tendencias y/o comparaciones del nivel de consumo inferior vs superior
 ** p > 0,05 para tendencias y comparación del nivel de consumo inferior vs superior
 a S = superior, I = inferior
 b Intervalo de confianza, 95%; prot. asoci.: asociación protectora; no asoci.: no asociación; pos. asociación: asociación positiva
 c nd: información no clara o no disponible en el artículo
 d Intervalo de confianza calculado por un Grupo de Trabajo del IARC de 1991
 e Tasa de incidencia normalizada con intervalos de confianza del 95%

uso local en la región de Calvados, en el noroeste de Francia. Es un licor fuerte que, como otros de su tipo confeccionados localmente en muchas partes de Europa y en cualquier otra región del mundo, es extraordinariamente abrasivo cuando se bebe (Tuyns y cols., 1987).

La cachaça, un licor destilado a partir del azúcar de caña, es la bebida alcohólica más común en el sur del Brasil, donde constituye el 80% del alcohol consumido. Victoria y colaboradores (Victoria y cols., 1987), luego de efectuar ajustes en función del lugar de residencia, el hábito de fumar y el consumo de frutas y carnes, encontraron que beber cachaça se asocia significativamente al cáncer esofágico. En relación con los no bebedores, los que tomaron 30 g o más por día durante 50 años eran 15 veces más propensos a desarrollar cáncer esofágico. Sin embargo, como la cachaça es tan popular en esta zona, es difícil determinar si su consumo tiene un efecto sobre el cáncer esofágico independiente de la ingestión de alcohol.

En tres estudios realizados en los Estados Unidos (Wynder y Bross, 1961; Pottern y cols., 1981; Yu y cols., 1988) se encontraron aumentos en el riesgo tanto para bebedores de whisky como de cerveza y vino ³/₄ aunque el riesgo era mayor para los que bebían whisky ³/₄. En Puerto Rico (Martínez, 1969), no se hallaron diferencias en las razones de probabilidades para los que bebían solo ron comercial, solo ron procesado en casa, o una mezcla de bebidas. El estudio de trabajadores de una cervecería danesa (Jensen, 1979) indicó que la cerveza aumentaba el riesgo de cáncer esofágico. En el nordeste de Francia, donde Tuyns y sus colaboradores (Tuyns y cols., 1979, 1987) realizaron sus estudios de casos y controles, un análisis más extenso, en el que se tomó en cuenta el origen del consumo de alcohol, comprobó que la cerveza, la sidra y el vino tenían mayor influencia sobre el riesgo, pero no pudo descartarse el hecho de que todos los tipos de bebidas alcohólicas contribuyen al riesgo en proporción a su contenido alcohólico (Breslow y Day, 1980).

CUADRO 4.4.2 CONSUMO DE ALCOHOL Y RIESGO DE CÁNCER DE ESÓFAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO, LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE ALCOHOL	COMPARACIÓN ^a	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES
Wynder, 1957, Nueva York, EUA	150	Todo tipo: 1 unidad = 18 oz cerveza, 8 oz vino, o 2 oz licor	> 12 unidades/día vs nunca	12,5 (1,5-78,4)*	Hombres, Sí	No	No
Martínez, 1969, Puerto Rico	163	Todo tipo: 1 unidad = 18 oz cerveza, 8 oz vino, o 2 oz licor	5+ unidades/día vs < 1/día (hombres) 2+ unidades/día vs ninguna (mujeres)	Hombres 7,7 (3,0-20,0)* ^{ee} Mujeres 1,1 (0,3-4,6)* ^{ee}	Sí	Sí	No
Bradshaw, 1969, Sudáfrica	98	Todo tipo	Siempre vs nunca	0,9 (0,4-1,9)* ^{ee}	Sí	Sí	No
Bradshaw, 1974, Sudáfrica	196	Todo tipo	Siempre vs nunca	1,0 (0,6-1,8)* ^{ee}	Sí	Sí	No
Bjelke, 1973, Minnesota, EUA	52	Cerveza Vino Licores	14+ vs < 1/mes 1+ vs < 1/mes 14+ vs < 1/mes	4,4 (2,3-8,3)* ^{ee} 0,5 (0,2-1,2)* ^{ee} 2,1 (1,0-4,3)* ^{ee}	Sí	No	No
DeJong, 1974, Singapur	160	Samsu (licor fuerte)	Diariamente vs nunca	Hombres 2,9 (nd)* Mujeres 5,6 (nd)*	Sí	Sí	Sí
Williams, 1977, EUA	57	Todo tipo	50+ oz/año vs nunca 50+ oz/año vs nunca	Hombres 1,4 (nd) (nd) ^d Mujeres 8,1 (nd)* ^d	Sí	Sí	Sí
Tuyns, 1977, Francia	200	Todo tipo	101+ g/día vs 0-20g/día	18,3 (nd) nd	Hombres, Sí	Sí	No
Tuyns, 1979, Francia	312	Todo tipo	81+ g/día vs ninguno	11,6 (nd) nd	Hombres, Sí	Sí	No
Pottern, 1981, Washington, DC, EUA	90	Todo tipo	282+ g/día vs nunca > 5 vasos/semana por > 1 mes	7,5 (2,5-22,0)*	Hombres negros, Sí	Sí	No
Ziegler, 1981, Washington, DC, EUA	120	Todo tipo como calorías consumidas	> 13.440 kcal/semana vs < 500	7,2 (2,5-20,8)*	Hombres, Sí	Sí	No
Vasallo, 1985, Uruguay	185	Todo tipo	9+ g/día vs 0-39 g/día	7,6 (4,5-12,8)*	Hombres, Sí	Sí	No
Victoria, 1987, Brasil	171	Cachaça	90+ g/día vs no bebedores	8,2 (nd)* ^d	Hombres, Sí	Sí	Sí
Decarli, 1987, Italia	105	Todo tipo	< 4 vs > 6 tragos/día	10,4 (4,4-24,9)* ^d	Sí	Sí	Sí
Yu, 1988, Los Ángeles, EUA	275	Cerveza Vino de mesa Licores	7+ latas/día vs ninguna 4+ vasos/día vs ninguno 4+ medidas/día vs ninguna	12,1 (4,1-35,4)* ^d 47,5 (5,1-440,8)* ^d 16,3 (6,3-42,1)* ^d	Sí Sí Sí	Sí Sí Sí	Sí Sí Sí
		Todo tipo	120 g etanol vs ninguno	15,5 (5,9-41,1)* ^d			
Brown, 1988, Carolina del Sur, EUA	207	Todo tipo	> 9 oz etanol/día vs ninguno	Incidencia 3,6 (0,9-14)* ^d Mortalidad 2,6 (1,2-5,6)* ^d	Hombres, Sí	Sí	Sí
La Vecchia, 1989, Italia	250	Todo tipo	> 8 vs 0 tragos/día	3,6 (0,9-13,0)	Sí	No	No
De Stefani, 1990, Brasil	261	Todo tipo	250+ ml/día vs ninguno	Hombres 5,3 (2,7-10,2)* ^d	Sí	Sí	Sí
Hanaoka, 1994, Japón	119	Todo tipo	150+ ml/día vs ninguno	1,9 (0,7-4,9)* ^d	Hombres, Sí	Sí todos no fumadores	Sí
Tavini, 1994, Italia	46	Todo tipo	414+ g/semana vs < 53 g/semana	5,9 (2,4-14,2)* ^d	Sí	Sí	Sí
Hu, 1994, China	196	Licor fuerte	8+ tragos/día vs < 4 tragos/día 114,5 litros/año vs ninguno	5,9 (1,4-21,0)* ^d 4,2 (2,1-8,6)* ^d	Sí	Sí	Sí

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

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

^a S = el mayor, I = el menor^b Intervalo de confianza del 95%; prot. asoc.: asociación protectora; no asoc.: no asociación; pos asociación: asociación positiva^c nd: información no clara o no disponible en el artículo^d Ajustados en función de una o más de las variables siguientes: raza, hospital, factores alimentarios, índice de masa corporal, educación, estado socioeconómico, residencia^e Intervalo de confianza calculado por un Grupo de Trabajo del IARC, 1991

La acción conjunta del alcohol y el tabaco en la etiología del cáncer esofágico ha sido investigada en varios estudios (Tuyns y cols., 1977b; 1979; 1987). En ellos se encontró un efecto combinado que recuerda a un modelo multiplicativo.

Estudios realizados en animales no han sido concluyentes debido a las limitaciones de los diseños experimentales y los métodos utilizados (IARC, 1988). El alcohol como tal no es carcinógeno por acción directa o promotor, en modelos animales. No obstante, el etanol administrado por vía oral con carcinógenos como la *N*-nitrosodietilamina o la *N*-nitrodi-*n*-propilamina produce un aumento en la incidencia de tumores esofágicos o de la primera porción del estómago (Griciute y cols., 1982; 1984).

El mecanismo por el cual el alcohol está relacionado causalmente al cáncer de esófago no se comprende totalmente (IARC, 1988; Blot, 1992). Las bebidas alcohólicas pueden contener carcinógenos y otros compuestos; por ejemplo, los compuestos en las bebidas alcohólicas pueden modular la metilación del ADN, lo que alteraría la susceptibilidad de este a cambios por mutación (Yamada y cols., 1992). El etanol puede facilitar la absorción de los carcinógenos químicos o hacer que las células de la mucosa sean más susceptibles a ellos. El etanol puede afectar al metabolismo de los carcinógenos y actuar así como un carcinógeno en tumores que se inician por la acción de estas sustancias, en particular los del tabaco. Dentro de la mucosa esofágica, el metabolismo del etanol, propiamente, produce acetaldehído. Se conoce que este compuesto forma aductos con algunas macromoléculas (ejemplo ADN), es un carcinógeno en estudios experimentales y puede actuar como promotor tumoral aumentando la proliferación del epitelio (Mufti y cols., 1989). Existen pruebas que demuestran que el acetaldehído es genotóxico en humanos (IARC, 1988). Estudios realizados en ratas indican que el etanol puede actuar promoviendo los tumores que se han iniciado por compuestos *N*-nitrosos (Yang y Newmark, 1987).

Las pruebas de que el consumo elevado de alcohol incrementa el riesgo de cáncer son convincentes. Este riesgo aumenta extraordinariamente si los bebedores de alcohol también fuman. Mientras estos datos sugieren también que el Calvados, específicamente, puede aumentar el riesgo de cáncer esofágico, el panel considera que cualquiera que sea este efecto probablemente sea común al de otros licores abrasivos, y que el efecto principal, con toda probabilidad, es función de la ingestión total de alcohol.

4.4.1.3 Vitaminas

Carotenoides

Cinco estudios de casos y controles de cáncer de esófago han informado sobre carotenos, índice de carotenos, b-carotenos, o un índice de b-carotenos; cada uno de ellos encontró una asociación protectora, con razones de probabilidades que van de 0,2 a 0,8 ($p < 0,05$ en dos estudios) para consumos elevados (Ziegler y cols., 1981; De Carli y cols., 1987; Graham y cols., 1990; Valsecchi, 1992; Hu y cols., 1994). Valsecchi y cols. (1992) encontraron que el efecto combinado del hábito de fumar y la baja ingestión de b-carotenos era casi multiplicativa.

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

Vitamina C

Cinco estudios realizados en los Estados Unidos (Ziegler y cols., 1981; Brown y cols., 1988; Mettlin y cols., 1981), Francia (Tuyns, 1983), y China (Hu y cols., 1994), han examinado la ingestión de vitamina C y el riesgo de cáncer de esófago, encontrando asociaciones protectoras estadísticamente significativas, con razones de posibilidades para los niveles más elevados de consumo que oscilaron de 0,4 a 0,6. La mayoría de estos estudios se realizaron solo en hombres; un estudio que incluía a ambos sexos notificó razones de posibilidades de 0,6 para cada uno (Tuyns, 1983). En todos los estudios se hicieron ajustes en función del consumo de alcohol; tres fueron controlados en función del hábito de fumar (Mettlin y cols., 1981; Brown y cols., 1988; Hu y cols., 1994); otro señala que estos controles no tuvieron efecto (Ziegler y cols., 1981); y otro se realizó en el oeste de Francia (Tuyns, 1983), donde la ingestión de alcohol, más que el hábito de fumar, se pensó que era el factor primario de riesgo.

Niveles elevados de ácido ascórbico sanguíneo se correlacionaron con la disminución del riesgo de mortalidad por cáncer esofágico en las provincias chinas (Chen y cols., 1992).

La ingestión elevada de vitamina C en la dieta posiblemente disminuya el riesgo de cáncer de esófago.

Folatos y otros lipotropos

Existen datos epidemiológicos limitados que sugieren que la deficiencia de folatos, quizá como parte de una disminución múltiple de micronutrientes, puede ser un factor en la etiología del cáncer de esófago. Un estudio de casos y controles en el que participaron 35 sujetos encontró que los casos de cáncer esofágico diagnosti-

cados precozmente mostraban niveles promedios bajos de ácido fólico sanguíneo ($p < 0,01$) y el riesgo relativo entre el bajo consumo de folatos y el cáncer esofágico fue de 2,2 ($p = 0,08$) (Prasad y cols., 1992). Un estudio transectorial realizado en Transkei (zona con alta incidencia de cáncer esofágico) encontró una correlación entre las anomalías citológicas esofágicas y las bajas concentraciones de folatos, B_{12} y metionina en plasma (también de vitaminas A y E) (Jaskiwicz y cols., 1988).

Las pruebas que relacionan el folato y otros lipotropos con el riesgo de cáncer esofágico son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Retinol

Tres estudios de casos y controles han encontrado un aumento del riesgo ($RP > 2,0$, con tendencias estadísticamente significativas) asociado con consumos elevados de retinol (De Carli y cols., 1987; Tuyns y cols., 1987; Graham y cols., 1990); sin embargo, otros dos encontraron que consumos altos de retinol se asociaban a una disminución del riesgo de cáncer esofágico (RP de 0,4 y 0,6) (Prasad y cols., 1992; Middleton y cols., 1986). El estudio de Middleton realizado en los Estados Unidos (Middleton y cols., 1986) no demostró asociación entre el retinol y el cáncer de esófago en mujeres.

Un estudio ecológico realizado en China no encontró asociación entre los niveles de retinol en muestras de plasma combinadas y las tasas de mortalidad por cáncer de esófago (Guo y cols., 1990).

Se ha sugerido que el alcohol, que es un factor de riesgo para los cánceres del tracto aerodigestivo superior, puede tener efecto sinérgico con el retinol sobre el riesgo de cáncer esofágico (Mayne y cols., 1991).

Las pruebas que relacionan el retinol con el riesgo del cáncer de esófago son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

Vitamina E

Hay muy pocas pruebas para sugerir una asociación entre la vitamina E y el cáncer esofágico. Solamente un estudio de casos y controles ha informado acerca de la vitamina E en la dieta y el cáncer esofágico. Tuyns y sus colaboradores (Tuyns y cols., 1987) notificaron una asociación protectora significativa ($RP = 0,3$, 0,1-0,5) para la vitamina E en la dieta (Tuyns y cols., 1987). En regiones con alta incidencia de cáncer esofágico en China (Linxian) (Yang y Newmark, 1987) y Sudáfrica (Ngobozana) (Van Helden y cols., 1987), los niveles

promedio de vitamina E en el suero eran inferiores que en zonas de menor incidencia.

Las pruebas que relacionan la vitamina E con el cáncer de esófago son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Riboflavina

La deficiencia de riboflavina se identificó como potente factor de riesgo (RP en el intervalo de valores de 2,0) para el cáncer esofágico en dos estudios de casos y controles (Gao y cols., 1994b; Thurnham y cols., 1985), pero no en otro (Prasad y cols., 1992). Prasad y sus colaboradores (Prasad y cols., 1992) encontraron que la ingestión de riboflavina era superior en los casos al compararla con los controles. Ziegler y sus colaboradores (Ziegler y cols., 1981) hallaron que aunque la mayor ingestión de riboflavina se asociaba a disminución del riesgo de cáncer de esófago ($RP = 0,6$), los alimentos que aportan la mayor parte de la riboflavina se asociaban más fuertemente aún a un menor riesgo.

Estos datos son limitados e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.4.1.4 Minerales

Selenio

Un estudio ecológico indicó que niveles elevados de selenio en la dieta pueden disminuir el riesgo de cáncer esofágico (Krishnaswamy y cols., 1993). En este estudio chino, la mortalidad por cáncer de esófago y los niveles sanguíneos de selenio se correlacionaron ($R = -0,28$, $p < 0,05$). En ratas, se inhibió el desarrollo del tumor cuando se complementó con selenio una dieta deficiente en muchos micronutrientes (Van Rensburg y cols., 1985).

Estos datos son muy limitados; no es posible establecer ninguna conclusión.

Hierro

La deficiencia de hierro también ha sido implicada como posible factor de riesgo para el cáncer de esófago. La asociación entre el cáncer de esófago y el síndrome de Plummer-Vinson (dificultad de la deglución debido a la formación de membranas de tejido en el esófago superior) para el cual la deficiencia de hierro es un factor de riesgo, sugiere que esta deficiencia puede ser un factor de riesgo para el cáncer de esófago, posiblemente como parte de un estado de carencia múltiple. Existen algunas pruebas de disminución del riesgo de cáncer de esófago asociada al consumo de carnes (ver sección 4.4.2.6).

Los datos que sugieren que la deficiencia de hierro aumenta indirectamente el riesgo de cáncer de esófago son muy limitados; no es posible establecer ninguna conclusión.

Zinc

Algunos estudios han indicado que niveles elevados de zinc en la dieta disminuyen el riesgo de cáncer de esófago. En un estudio de casos y controles, Prasad y sus colaboradores observaron que los pacientes con cáncer esofágico que se diagnosticaban en etapas tempranas (estudiados porque en etapas tempranas de la enfermedad es menos probable que esta afecte al estado nutricional del paciente) mostraron niveles promedio de zinc en la sangre inferiores comparados con los controles (Prasad y cols., 1992). Los niveles de zinc en el pelo de iraníes que están en alto riesgo son muy bajos (Ren y Han, 1991), y la deficiencia de zinc, por sí misma, se sabe que produce hiperplasia e hiperqueratosis en el esófago (Li, 1992).

Dong y sus colaboradores (1990) demostraron que la deficiencia de zinc aumenta la incidencia y acorta el tiempo de aparición de los tumores esofágicos inducidos químicamente en ratas.

Las pruebas que relacionan el consumo de zinc en la dieta con el cáncer esofágico son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.4.2 ALIMENTOS Y BEBIDAS

4.4.2.1 Cereales (granos)

Se ha observado asociación entre el aumento del riesgo de cáncer de esófago y el consumo de dietas basadas en cereales (maíz, trigo, mijo) en al menos nueve estudios de casos y controles realizados en diversas partes del mundo (entre las que se incluyen China, India, Sudáfrica e Italia) (De Carli y cols., 1987; Brown y cols., 1988; Li y cols., 1989; Yu y cols., 1988; Wang, 1992; De Jong y cols., 1974; Wahrendorf y cols., 1989; Van Rensburg, 1981; Franceschi y cols., 1990). Estos estudios encontraron aumentos en el riesgo del orden de dos a seis veces con consumos elevados.

En ratas alimentadas con maíz, trigo, sorgo, plátanos o arroz blanco, se produjeron más tumores esofágicos que en ratas alimentadas con mijo, sorgo rojo, arroz integral y papas (Van Rensburg y cols., 1985). Cuando estas dietas se complementaron con vitaminas del complejo B y minerales tales como zinc, selenio, magnesio y molibdeno, hubo una marcada reducción en la incidencia de tumores (Van Rensburg y cols., 1986).

El maíz es una fuente pobre en vitaminas del complejo B, en particular de riboflavina y niacina (Darby y cols., 1977). La deficiencia de estas vitaminas produce inflamación de la mucosa (Gopalan y Rao, 1975), lo que puede predisponer al tejido epitelial a la malignidad. Otra posible explicación es la presencia de hongos contaminantes, que pueden encontrarse en los granos almacenados en condiciones de humedad y calor. Un estudio de casos y controles realizado en China encontró que el consumo de granos con moho se asociaba a un aumento del cáncer esofágico (Thurnham y cols., 1985).

Existen algunos estudios en animales que han observado que la contaminación por hongos tiene un efecto carcinogénico en ratas de laboratorio.

Las dietas con alto contenido en cereales posiblemente aumenten el riesgo de cáncer de esófago. Sin embargo, cualquier relación entre el consumo de cereales y el cáncer esofágico probablemente no sea con los cereales como tal, sino con las dietas que son deficientes en un número de microconstituyentes protectores o que están contaminadas con micotoxinas o ambos factores.

4.4.2.2 Raíces, tubérculos y plátanos

Un estudio de casos y controles entre chinos residentes en Singapur encontró una disminución significativa del riesgo de cáncer esofágico con altos consumos de plátanos y papas (De Jong y cols., 1974), pero se ha sugerido que el consumo elevado de estos alimentos, que no son constituyentes tradicionales de las dietas chinas, podría ser un marcador del estilo de vida no tradicional y de esta manera de una exposición inferior a factores de riesgo sospechosos (Steinmetz y Potter, 1991). Brown y sus colaboradores (1988) encontraron también que las papas se asociaban a una disminución del riesgo, pero que la asociación no era estadísticamente significativa (RP=0,7). De manera opuesta, dos estudios de casos y controles realizados en Francia (Tuyns y cols., 1987) y en los Estados Unidos (Ziegler y cols., 1981) encontraron que el consumo de papas se asociaba a un incremento del riesgo (RP que oscilan entre 1,4 y 2,0), aunque no fue significativa en el primer estudio. Este estudio encontró también que altos consumos de plátanos se asociaban a una disminución del riesgo, con una RP estadísticamente significativa de 0,6 (Ziegler y cols., 1981).

Las pruebas que relacionan los tubérculos, raíces y plátanos y el riesgo de cáncer esofágico son algo limitadas e inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.2.2.3 Hortalizas y frutas

El estudio de una cohorte de cánceres esofágicos realizado en el Japón ha demostrado una asociación protectora entre el consumo de verduras y hortalizas amarillas y el riesgo de cánceres esofágicos; la asociación fue evidente entre fumadores y bebedores, así como entre los que no fumaban y bebían diariamente (Hirayama, 1985, 1986).

Veintidós estudios de casos y controles han examinado el consumo de frutas y hortalizas en relación con el cáncer de esófago; los métodos y resultados de estos estudios se describen en el Cuadro 4.4.3. Aproximadamente la mitad de los estudios se realizaron en países occidentales y la otra mitad en países no occidentales, entre ellos China, Singapur, India e Irán. En 18 de 22 de estos estudios se ha demostrado una asociación protectora estadísticamente significativa para al menos una categoría de hortaliza o fruta. En muchos de estos estudios las asociaciones fueron ajustadas en función del hábito de fumar (u otros hábitos con tabaco) y el consumo de alcohol, los cuales son los principales factores de riesgo para el cáncer esofágico en las sociedades occidentales; las asociaciones protectoras para hortalizas y frutas se mantuvieron luego de realizar el ajuste en función de estos factores, los que potencialmente podían desvirtuar los resultados. Un estudio calculó las estimaciones de riesgo para cáncer en diferentes sitios anatómicos dentro del esófago y encontró similares asociaciones protectoras para hortalizas crudas y frutas frescas a lo largo de todo el esófago (Yu y cols., 1988). Entre las hortalizas protectoras se encuentran verduras, hortalizas amarillas, tomates y verduras de hoja. Dos de los estudios mostraron una asociación protectora con hortalizas crudas, con RP de 0,6 y 0,4 (Cook-Mozaffari y cols., 1979; Yu y cols., 1988). En China, el consumo de hortalizas hervidas (RP = 1,3) y de maíz (RP = 1,5) se asoció con aumentos de riesgo estadísticamente significativos para cáncer esofágico (Li y cols., 1989; Wang, 1992).

Las pruebas de asociaciones protectoras para hortalizas (como categoría amplia), tomates y cítricos han sido muy consistentes, ya que en cada uno de los cinco (De Carli y cols., 1987; Notani y Jayant, 1987; Brown y cols., 1988; De Stefani y cols., 1990; Cook-Mozaffari y cols., 1979), tres (Brown y cols., 1988; Cook-Mozaffari y cols., 1979; Cheng y cols., 1992), y cuatro estudios (Brown y cols., 1988; Cook-Mozaffari y cols.,

1979; Cheng y cols., 1992; Tuyns y cols., 1987), respectivamente, que han examinado estas categorías de alimentos, se ha notificado una disminución del riesgo para los mayores consumos. Para hortalizas del género *allium* (cebolla, ajo, cebollino, porro) existen pocas pruebas de asociación protectora; cada uno de los cuatro estudios muestran solo asociaciones nulas (Hu y cols., 1994; Li y cols., 1989; Cook-Mozaffari y cols., 1979; Gao y cols., 1994b). Se han informado asociaciones con aumento del riesgo con hortalizas encurtidas en dos de tres estudios, con razones de posibilidades de 13,1 y 3,6 para consumos superiores frente a inferiores (Cheng y cols., 1992; Wang, 1992).

Dos estudios de esofagitis crónica (probable precursora del cáncer) han mostrado asociaciones protectoras para verduras y frutas frescas (Chang-Claude y cols., 1990; Steinmetz y Potter, 1991); en contraste, se ha observado asociación positiva para hortalizas encurtidas (Wang, 1992).

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

4.4.2.4 Leguminosas (legumbres)

De seis estudios de casos y controles que han examinado las leguminosas y el riesgo de cáncer de esófago, tres notificaron disminución del riesgo al aumentarse el consumo (RP de 0,7) (Cook-Mozaffari y cols., 1979; Prasad y cols., 1992; Gao y cols., 1994b), dos observaron un incremento del riesgo (RP de 1,1 y 1,3) (Notani y Jayant, 1987; Li y cols., 1989), y uno, riesgo ligeramente disminuido para pasta de soja fermentada salada, pero levemente elevado para productos de soja (RP de 0,7 y 1,2, respectivamente) (Hu y cols., 1994). Un estudio realizado en Shanxi, China, notificó razones de posibilidades estadísticamente significativas, de 0,3, para el consumo de frijol de soja y productos derivados de este más de dos veces por semana versus menos de una vez por semana (Wang, 1992); en el resto de los estudios la asociación no fue ni estadísticamente significativa ni particularmente potente.

Las pruebas concernientes a las leguminosas y el riesgo de cáncer de esófago son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

CUADRO 4.4.3 CONSUMO DE HORTALIZAS Y FRUTAS Y RIESGO DE CÁNCER DE ESÓFAGO: ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

AUTOR, AÑO, LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZAS Y FRUTAS	COMPARACIÓN ^a	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES
Wynder, 1961, Nueva York, EUA	150 hombres	Verduras/Hortalizas amarillas Frutas	nd nd	prot. asoci. * prot. asoci. *	Todos los hom- bres, pareado para la edad	No	No
DeJong, 1974, Singapur	160	Plátanos	Semanal-mente vs nunca	0,3 (nd) *		No	No
Cook-Mozaffari, 1979, Irán	354 hombres	Hortalizas verdes cocidas, Verduras crudas	> 1/semana vs < 1/semana > 1/semana vs < 1/semana	0,6 (0,4-0,9) * ^d 0,6 (0,4-0,9) * ^d	Sí	No	Sí
		Ajo crudo	> 1/semana vs < 1/mes	1,1 (0,8-1,6) * ^{a, d}			
		Cebollas crudas	> 1/semana vs < 1/mes	0,7 (0,5-1,1) * ^d	Sí	No	No
		Tomates crudos	> 1/semana vs < 1/semana	0,6 (0,4-0,9) * ^d			
		Naranjas	> 1/semana vs < 1/semana	0,6 (0,4-0,8) * ^d	Sí	No	Sí
Zeigler, 1981, Washington, EUA	120	Hortalizas y frutas Hortalizas amarillas Verduras de hoja Verduras Frutas Cítricos	Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I	0,6 (nd) * ^d 0,6 (nd) * ^d 1,0 (nd) * ^{a, d} 0,5 (nd) * ^d 0,5 (nd) * ^d 0,8 (nd) * ^{a, d}			
Mettlin, 1981, Nueva York, EUA	147 hombres	Hortalizas y frutas	> 80 vs 0-40/mes	0,2 (nd) *	Sí	Sí	No
DeCarli, 1987, Italia	105	Verduras Zanahoria Frutas frescas	> 8 vs < 6/ semana > 8 vs < 6/ semana > 1 vs < 1/ semana	0,6 (0,3-1,5) * ^d 0,6 (0,3-1,2) * ^{a, d} 0,3 (0,1-0,6) * ^d	Sí	Sí	Sí
Notani, 1987, India	236	Hortalizas Frutas	Diaria vs no diaria > 1/semana vs < 1/semana	0,4 (0,2-0,7) * ^d 0,8 (0,5-1,3) * ^{a, d}			
Tuyns, 1987, Francia	743	Hortalizas frescas Cítricos Otras frutas	Cuartil S vs I Cuartil S vs I Cuartil S vs I	0,6 (nd) * ^d 0,3 (nd) * ^d 0,7 (nd) * ^{a, d}	Sí	Sí	Sí
Victora, 1987, Brasil	171	Frutas	Frecuencia log días/mes + 1	0,7(nd) * ^d			
Wahrendorf, 1988, China	166	Frutas frescas	> 1/semana vs < 1/semana	0,3 (0,2-0,6) * ^d	Sí	Tabaquismo, no alcohol	Sí
Yu, 1988 California, EUA	275	Hortalizas crudas/ frutas frescas	> 4/semana vs < 1/semana	0,4 (0,2-0,8) * ^d	Sí		
Brown, 1988, Carolina del Sur, EUA	207 hombres	Hortalizas Tomates Frutas Cítricos	Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I Tercil S vs I	0,7 (0,4-1,3) * ^{a, d} 0,7 (0,4-1,4) * ^d 0,5 (0,3-0,9) * ^d 0,5 (0,3-0,9) * ^d	Sí	Sí	Sí
Li, 1989, China	1.244	Hortalizas frescas Hortalizas secas Hortalizas encurtidas	> 973 vs < 483/año > 111 vs < 30/año > 1/día vs nunca	1,5 (1,2-1,0) * ^{a, d} 0,8 (0,6-1,0) * ^{a, d} no asoc. * ^{a, d}			
DeStefani, 1990, Uruguay	261	Frutas frescas Hortalizas Otras frutas	> 35 vs < 0/año Diario vs < 1/semana Diario vs < 1/semana	1,0 (0,8-1,2) * ^{a, d} 0,6 (0,3-1,0) * ^{a, d} 0,3 (0,2-0,5) * ^d	Sí	Sí	Sí
Wang, 1992, China	200	Hortalizas hervidas Hortalizas encurtidas	> 7/semana vs < 7/semana Algunos vs muy raramente	1,3 (nd) * ^{a, d} 3,6 (1,1-18,4) * ^d			
		Coles	> 3/semana vs < 2/semana	0,4 (0,2-0,9) * ^d	Sí	Sí	Sí
Cheng, 1992, China	400	Verduras de hoja Hortalizas encurtidas Cítricos	> 1/día vs < 3/semana > diaria vs < 1/año > diaria vs < 1/año	0,4 (0,3-0,7) * ^d 13,1 (2,6-67,0) * ^d 0,1 (0,02-0,4) * ^d			

CUADRO 4.4.3 (CONTINUACIÓN)

AUTOR, AÑO, LUGAR	NO. DE CASOS	TIPO DE HORTALIZAS Y FRUTAS	COMPARACIÓN ^a	RAZÓN DE POSIBILIDADES (IC 95%)	AJUSTADOS SEGÚN		
					SEXO Y EDAD	HÁBITO DE FUMAR	OTRAS VARIABLES
Prasad, 1992, India	35	Hortalizas y frutas	Varias veces/semana vs < 1/ semana	no asoc**	Si	No	No
Guo, 1992, China	640	Hortalizas frescas	Tercil S vs I	0,8 (0,6-1,0)**	Si	Tabaquismo, no alcohol	No
Hu, 1994, China	196	Frutas frescas	Tercil S vs I	0,9 (0,8-1,1)**	Si	Si	No
		Hortalizas frescas	Cuartil S vs I	0,6 (nd)* ^d			
		Hortalizas saladas	Cuartil S vs I	0,7 (nd)** ^d			
		Coles chinas encurtidas	Cuartil S vs I	0,7 (nd)* ^d			
		Frutas	Cuartil S vs I	1,5 (nd) ^e			
Gao, 1994, China	902	Hortalizas	Cuartil S vs I	Hombres 0,8 (nd)**	Si	Si	Si
		Verduras de hoja oscura	Cuartil S vs I	0,8 (nd)**			
		Hortalizas anaranjado oscuro	Cuartil S vs I	0,7 (nd)**			
		Hortalizas crucíferas	Cuartil S vs I	0,8 (nd)**			
		Hortalizas allium	Cuartil S vs I	1,1 (nd)**			
		Frutas	Cuartil S vs I	0,5 (nd)**			
				Mujeres			
				0,9 (nd)**			
				1,1 (nd)**			
				0,6 (nd)**			
				1,1 (nd)**			
Tavini, 1994, Italia	46	Verduras	Tercil S vs I	0,6 (0,1-0,8)* ^d	Si	*Todos no fumadores Si	Si
		Frutas frescas	Tercil S vs I	0,7 (0,3-1,7)* ^d			
		Verduras	Cuartil S vs I	0,8 (0,2-3,1)** ^d			
		Hortalizas amarillas	Cuartil S vs I	2,3 (0,7-7,6)** ^d			
Tomoyuki, 1994, Japón	141	Frutas	Cuartil S vs I	0,5 (0,2-1,4)** ^d	Si	Tabaquismo	Si

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

** $p \geq 0,05$ para tendencias y comparaciones del nivel de consumo inferior vs el superior

^aS = el mayor, I = el menor

^bProt asoc: asociación protectora; no asoc.: no asociación

^cnd: la información no es clara o no está disponible en el artículo

^dPareado o ajustado en función de una o más de las variables siguientes: residencia, índice de masa corporal, nivel socioeconómico, educación, raza, exposición a polvo de metal, calorías, consumo de té, historia familiar, consumo de cachaça, consumo de carnes

4.4.2.5 Nueces y semillas

Un amplio estudio de casos y controles de cánceres de esófago y del cardias gástrico en Linxian, región Norte Central de China, comunicó un leve aumento del riesgo con consumos elevados de legumbres, nueces y semillas (RP = 1,3, 1,0-1,6) para consumos superiores a 122 frente a menos de 14 veces por año (Li y cols., 1989).

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

4.4.2.8 Carnes, aves, pescados, y huevos

Carnes

Con resultados diversos, cinco estudios de casos y controles han examinado la relación entre consumo de carne fresca y cáncer de esófago (Ziegler y cols., 1981; De Stefani y cols., 1990; Yu y cols., 1988; Tuyns y cols., 1987; Tavini y cols., 1994). Un estudio realizado en

Milán, Italia, no encontró un aumento significativo en el riesgo relativo en los terciles superiores de consumo de carne fresca. Ziegler y sus colaboradores (1981) informaron sobre carnes, pescados, huevos y quesos como un grupo, y no encontraron diferencias significativas en las razones de posibilidades entre consumo elevado y bajo. En un estudio de casos y controles realizado en Nebraska (Ward y cols., 1997), el consumo elevado de carnes rojas se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de esófago (RP = 2,0), y se observó una relación dosis-respuesta significativa ($p = 0,02$). Entre los residentes del distrito de Los Ángeles (Yu y cols., 1988), el aumento del consumo de carne fresca se asoció con un incremento estadísticamente no significativo del riesgo de cáncer esofágico en el tercil medio pero no en el tercil superior de consumo (RP = 1,5 y 1,0, respectivamente). En el Uruguay (De Stefani y cols., 1990), el

incremento en el consumo de carne fresca se asoció con una disminución estadísticamente no significativa (RP = 0,6) en el riesgo de cáncer esofágico. En Calvados, Francia (Tuyns y cols., 1987), la carne también fue protectora, con disminución progresiva del riesgo a medida que se elevaban los cuartiles y con RP de 0,2 en el cuartil superior de consumo. Además, hubo un efecto significativo dosis-respuesta ($p < 0,001$).

Parece posible que, bajo algunas circunstancias, la carne aporte micronutrientes específicos en dietas algo deficientes. Donde las dietas son más variadas, el consumo de carne es neutral o está asociado con un aumento del riesgo. No obstante, las pruebas que relacionan la carne con el riesgo de cánceres esofágicos son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.4.2.7 Leche y productos lácteos

Cinco estudios epidemiológicos han examinado la asociación entre el riesgo de cáncer esofágico y el consumo de leche y productos lácteos (Wynder y cols., 1957; Ziegler y cols., 1981; Notani y Jayant, 1987; Yu y cols., 1988; Tuyns y cols., 1987). De estos, uno encontró un efecto protector que fue estadísticamente significativo para el consumo combinado de productos lácteos y huevos (RP = 0,5) (Ziegler y cols., 1981), uno registró asociación protectora estadísticamente significativa con la leche descremada, pero un incremento estadísticamente significativo con la leche entera (RP = 0,1 y 1,5, respectivamente) (Tuyns y cols., 1987), y uno encontró asociación protectora estadísticamente significativa con la mantequilla (RP = 0,4) (Notani y Jayant, 1987). Los otros dos no notificaron hallazgos estadísticamente significativos. Los productos lácteos pueden tener un efecto protector debido a que estos alimentos son una buena fuente de una cantidad de microconstituyentes, entre los que se incluyen la riboflavina, el zinc, y quizás el calcio. Cuando hay deficiencias de los dos primeros se ha notado asociación con el cáncer de esófago aunque los experimentos en los que se han aportado en suplementos, hasta el momento, no han sido concluyentes acerca de su beneficio.

Las pruebas que relacionan la leche y los productos lácteos con el riesgo de cáncer de esófago son inconsistentes; no es posible establecer ninguna conclusión.

4.4.2.8 Hierbas, especias, condimentos

Chiles

Se ha notificado una alta incidencia de cáncer esofágico en Kashmir, India (Maqbool y Ahad, 1976). La investi-

gación de los hábitos alimentarios de esta población mostró que el consumo de chiles rojos es dos a tres veces superior en esta población que en zonas con bajos promedios de cáncer de esófago en otras partes del país (Siddiqui y cols., 1992).

Cuando se secan al sol (proceso de preservación), los chiles rojos adquieren aminas secundarias como las pirrolidinas; estas fácilmente se nitrosan in vivo en presencia de nitritos.

Sobre la base de estudios ecológicos aislados, no es posible establecer ninguna conclusión.

Café

Un Grupo de Trabajo del IARC (IARC, 1991) analizó el consumo de café y el riesgo de cáncer de esófago. Un estudio de casos y controles realizado en Italia no observó asociación significativa con la ingestión de café (La Vecchia y Negri, 1989). Un estudio de casos y controles efectuado en Puerto Rico (Martínez, 1969) notificó resultados para cánceres de boca, faringe y esófago como grupo. Para hombres, se encontró un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de esófago (RP = 2,7) para bebedores de café caliente; los resultados fueron similares, pero no estadísticamente significativos, para mujeres (Martínez, 1969). De Jong (1974), no encontró relación con el consumo diario de café, sin embargo, sí observó un incremento estadísticamente significativo en el riesgo para los bebedores de café hirviendo (RP = 4,2).

Las pruebas del consumo de café y del riesgo de cáncer de esófago son limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.

Té

Un Grupo de Trabajo del IARC (IARC, 1991) analizó la relación entre el consumo de té y el riesgo de cáncer esofágico. El grupo de trabajo observó que los estudios generalmente no distinguían entre los diferentes tipos de té, y que el consumo de otras bebidas calientes no se consideraba en la mayoría de los estudios. Cinco estudios de casos y controles se han realizado en el Irán (Cook-Mozaffari y cols., 1979), la URSS (Bashiron y cols., 1968; Kaufman y cols., 1965), el Brasil (Victoria y cols., 1987) y Singapur (De Jong y cols., 1974). De estos, solamente el del Brasil (Victoria y cols., 1987) no encontró asociación. Los otros hallaron que beber té muy caliente se asociaba con incremento del doble al triple del riesgo; no se vio efecto por la frecuencia en la ingestión. No está claro, como en el caso de la anomalía notificada para el café, si es la temperatura de la

bebida, más que la propia bebida, la que se asocia al aumento del riesgo.

Las pruebas sugieren que el consumo de té puede aumentar el riesgo de cáncer de esófago, pero estos datos parecen describir una asociación con la temperatura y no con la ingestión de té por sí misma; las pruebas aún son insuficientes.

Mate

Se ha notificado una clara relación dosis-respuesta, que es estadísticamente significativa, entre la cantidad de mate bebido cada día y el riesgo de cáncer de esófago, con RP que oscilan entre 1,5 y 12,2 en América del Sur (De Stefani y cols., 1990; Vitoria y cols., 1987; Vasallo y cols., 1985). El riesgo aumenta significativamente con el tiempo de consumo. Además, la temperatura usualmente muy elevada a la que se toma mate, parece ser de importancia. El mecanismo podría así estar mediado a través del daño térmico al tejido epitelial, probablemente como factor predisponente y promotor.

Cuando se consume en forma regular, el mate posiblemente incremente el riesgo de cáncer esofágico debido a la temperatura a la que se lo toma.

Bebidas calientes

Nueve estudios de casos y controles han sugerido que las bebidas como el café, el té y el mate, cuando se toman a temperaturas muy elevadas, aumentan el riesgo de cáncer de esófago (De Stefani y cols., 1990; Vitoria y cols., 1987; Vasallo y cols., 1985; Martínez, 1969; De Jong y cols., 1974; IARC, 1991; Bashiron y cols., 1968; Kaufman y cols., 1965). En particular, los estudios han demostrado que mientras que la frecuencia de ingestión no es importante para algunas bebidas, el consumo de estas muy calientes aumenta el riesgo en dos a cuatro veces para el café y el té y en 12 veces para el mate.

Las bebidas calientes pueden dañar al tejido epitelial. En animales de laboratorio, las altas temperaturas se asocian con el desarrollo de lesiones precancerosas (Yoris y cols., 1984).

El consumo de bebidas muy calientes posiblemente incremente el riesgo de cáncer de esófago.

4.4.3 PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

4.4.3.1 Alimentos curados y ahumados

N-nitrosoaminas

En la literatura sobre el cáncer esofágico ha existido mucha discusión acerca del posible papel de la

N-nitrosamina, especialmente en relación con el cáncer de esófago en China (Lu y cols., 1984; 1991). Se han encontrado niveles relativamente elevados (mg/kg) de nitrosaminas y sus precursores (nitritos, nitratos y aminas secundarias) en alimentos consumidos en Linxian, China, zona bien conocida por su alto riesgo de cáncer esofágico (mortalidad masculina ajustada en función de la edad alrededor de 160 por 100.000 habitantes) (Singer y cols., 1986). La adición de nitritos de sodio al pan de maíz fermentado, que se elaboraba localmente, produce *N*-nitrosodimetilamina, *N*-nitrosodietilamina y *N*-nitrosometilbencilamina (NMBzA). Una nitrosamina previamente desconocida como carcinogénica, la *N*-metilacetoni-N-3-metilbutilnitrosamina también se encontró en niveles de 0,2-0,3 mg/kg en las muestras de pan de maíz fermentado local. El consumo total con la dieta de nitrosaminas volátiles y NMBzA, respectivamente, fueron superiores en Linxian (634 y 107 mg/persona/día) que en Yuxian (mortalidad masculina ajustada en función de la edad de 27 por 100.000), un distrito de bajo riesgo (285 y 0,2 mg/persona/día); y NMBzA se encontró en el 78% de las muestras de alimentos recogidas de Linxian (Lu y cols., 1991). NMBzA y *N*-nitrosarcosina (NSAR) también se hallaron en el jugo gástrico de residentes locales en Linxian (Lu y cols., 1987).

La prueba de *N*-nitrosoprolina (NPRO) (Ohshima y Bartsch, 1981) se utilizó para comparar la formación endógena de *N*-nitrosaminas en la población general de zonas con riesgos diferentes para cáncer de esófago. Se informó que la excreción urinaria de NPRO en residentes en Linxian era significativamente superior que la de residentes en Linxian (mortalidad masculina ajustada en función de la edad de 35 por 100.000) (Lu y cols., 1984). Wu y sus colaboradores (1993) encontraron que la cantidad promedio de excreción urinaria de NPRO y NSAR en la población adulta se correlacionaba positivamente con la mortalidad del distrito por cáncer esofágico en 69 distritos rurales chinos con amplio intervalo de variación de tasas de mortalidad. El hallazgo de niveles elevados de aductos de O⁶-metilguanina en muestras de biopsia esofágica tomadas de residentes en zonas de alto riesgo del norte de China (Umbenhauer y cols., 1985) respalda estos datos epidemiológicos.

Existen pruebas de experimentos en animales que apoyan el papel de las *N*-nitrosaminas en el cáncer de esófago. En Linxian, China, la alimentación local con alimentos fermentados y encurtidos a roedores indujo hiperplasia y displasia epitelial del esófago (Yang, 1980). Se formaron aductos del ADN cuando el epitelio

esofágico fetal se cultivó con *N*MBzA, y el trasplante de este epitelio esofágico fetal tratado llevó a la formación de tumores en ratones BALB/C (Lu y cols., 1991). Entre las *N*-nitrosaminas volátiles estudiadas, *N*MBzA y *NSAR* han inducido tumores esofágicos en ratas y ratones (Lu y cols., 1991).

Aunque no se ha demostrado una asociación causal, en exposiciones in vivo a nitrosaminas en zonas de alto riesgo esta se ha inferido indirectamente, por la presencia de *N*-nitrosaminas en el jugo gástrico, por la excreción urinaria de ácidos *N*-nitrosaminos, por los resultados positivos de la prueba de prolina para nitrosación endógena, y por la cuantificación de aductos *O*⁶ metilguanina en muestras de biopsia de esófago.

Las pruebas ecológicas apoyadas por datos experimentales sugieren que la exposición exógena a *N*-nitrosaminas de la dieta y la formación endógena de *N*-nitrosaminas posiblemente aumente el riesgo de cáncer de esófago.

4.4.3.3 Cocción

Los alimentos de origen animal asados sobre fuego abierto (barbacoa) se asociaron con aumento del riesgo de cáncer de esófago en dos estudios de casos y controles (Victora y cols., 1987; De Stefani y cols., 1990), pero no en otro (Brown y cols., 1988). En uno de los estudios que mostró asociación positiva, aunque la estimación de riesgo asociado con el consumo diario fue bastante elevada ($RP = 2,6$), el intervalo de confianza incluyó a 1,0 (25). Las carnes a la barbacoa se sabe que contienen carcinógenos y mutágenos formados por la pirólisis de las proteínas; se necesitan más estudios para evaluar esta asociación. Un estudio de casos y controles realizado en Nebraska (Ward y cols., 1997) encontró que las carnes muy cocinadas se asociaban al riesgo de cáncer de esófago con un incremento estadísticamente no significativo ($RP = 1,5$).

Las pruebas sobre los métodos de cocción y el cáncer de esófago son muy limitadas; no es posible establecer ninguna conclusión.