

## 5.6 Vitaminas

Las vitaminas que se evalúan aquí son los carotenoides, entre los que se incluyen los precursores de origen vegetal de la vitamina A; la vitamina C; los folatos (conocidos también como ácido fólico); la vitamina B12; el retinol (vitamina A preformada), y la vitamina E.

Los consumos de carotenoides, vitamina C y folatos tienden a aumentar con el consumo de alimentos de origen vegetal, particularmente hortalizas y frutas. El retinol solo se encuentra en alimentos de origen animal. Los aceites de origen vegetal son la fuente más común y rica de vitamina E.

El panel ha llegado a las siguientes conclusiones:

Las pruebas de que los consumos elevados de carotenoides y de vitamina C, tal y como se encuentran en los alimentos y bebidas, disminuyen el riesgo de cánceres de diversas localizaciones son sustanciales y consistentes. Sin embargo, es considerable la posibilidad de que existan factores que tiendan a inducir error con otros componentes de la dieta. Los consumos elevados de carotenoides provenientes de alimentos y bebidas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de pulmón; los consumos elevados de vitamina C en los alimentos y bebidas probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

Las dietas con alto contenido de carotenoides posiblemente disminuyan el riesgo de los cánceres de esófago, estómago, colorrectal, mama y cuello del útero; y las dietas con alto contenido de vitamina C posiblemente reduzcan el riesgo de cánceres de boca y faringe, esófago, pulmón, páncreas y cuello del útero.

La relación entre los suplementos de estos nutrientes y el riesgo de cáncer es menos clara.

Las pruebas sobre folatos, vitamina E y el cáncer son menos sustanciales. El panel señala que las dietas con contenido elevado de vitamina E posiblemente disminuyan el riesgo de cánceres de pulmón y cuello del útero.

## VITAMINAS Y CÁNCER

A juicio del panel, como se muestra en el cuadro, las vitaminas evaluadas aquí modifican el riesgo de los cánceres de diferentes localizaciones, o no tienen relación con ellos. Los riesgos se clasifican de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBAS	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente			
Probable	<i>Carotenoides:</i> Pulmón Vitamina C: Estómago		
Posible	<i>Carotenoides:</i> Esófago Estómago Colon, recto Mama Cuello del útero  Vitamina C: Boca y faringe Esófago Pulmón Páncreas Cuello del útero  Vitamina E: Pulmón Cuello del útero	<i>Vitamina C:</i> Próstata  Retinol: Pulmón Estómago Mama Cuello del útero  Vitamina E: Estómago Mama  Folatos: Cuello del útero	
Insuficiente	<i>Carotenoides:</i> Laringe Ovario Endometrio Vejiga  Vitamina C: Laringe Colon, recto Mama Vejiga  Retinol: Vejiga  Vitamina E: Colon, recto  Folatos y metionina: Colon, recto		

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

Se han omitido las pruebas basadas solo en ensayos de intervención utilizando suplementos. (Véanse el texto y el Recuadro 5.6.2.)

## INTRODUCCIÓN

Las vitaminas consideradas en este capítulo son los carotenoides, la vitamina C, los folatos (ácido fólico), la vitamina B12, el retinol y la vitamina E.

### FUENTES

Los b-carotenos son la fuente más abundante de carotenoides y se encuentran fundamentalmente en las hortalizas de color naranja, en las frutas y en las hortalizas de hojas verde oscuro, como zanahorias, batatas, calabaza, cidrayote, melón Cantaloup, albaricoques, mangos, brécol, espinacas, variedades de col rizada verde y achicoria. Las zanahorias son una rica fuente de a-carotenos, y el aguacate y la calabaza contienen también cantidades apreciables. El carotenoide predominante en la espinaca, el brécol y otras verduras son los xantófilos; la luteína es el principal carotenoide xantófilo. El licopeno se encuentra en los tomates y sus productos, así como en la sandía, el pomelo rosado y la guayaba (Mangels y cols., 1993). La criptoxantina se encuentra en gran cantidad en mangos, papayas, caqui, pimientos rojos y calabazas. En los países donde el consumo de naranjas y de jugo de naranjas es común, estos alimentos aportan una gran parte de la criptoxantina de la dieta (véase Mackerras, 1995). El aceite de palma no refinado es la fuente más rica conocida de carotenoides, entre ellos, los a- y b-carotenos son los principales carotenoides. Aunque algunas poblaciones consumen aceite de palma no refinado, la mayor parte del contenido en carotenoides se destruye con los procesos de refinación para producir los aceites con colores claros que se consumen usualmente (Cottrell, 1991).

La vitamina C está presente en las hortalizas, los tubérculos, las frutas y la leche (incluida la leche materna). Las fuentes alimentarias específicas incluyen brócolis, col y otras hortalizas de hojas verdes, pimientos, tomates, calabazas, patatas, yucas, frutas cítricas, mangos, papayas, bananas, fresas y melones. La vitamina C es sensible al calor y se oxida fácilmente por la acción de la oxidasa del ácido ascórbico. Como esta vitamina es soluble en agua, sale de los alimentos cuando estos se cocinan en grandes cantidades de agua. La vitamina C se añade a algunos alimentos (por ejemplo, al pan) como preservativo antioxidante y para su fortificación.

Los folatos (ácido fólico) se denominan de esta manera porque abundan en el follaje (hortalizas de hojas verdes), así como en los cereales integrales y otros alimentos. La vitamina B12, que es sintetizada por la flora humana del colon, se encuentra primariamente en

alimentos de origen animal. Algunas veces se encuentran trazas en alimentos de origen vegetal.

El retinol está presente solo en alimentos de origen animal, como la leche y los productos lácteos, la yema del huevo y los aceites de hígado de pescados.

La vitamina E se encuentra principalmente en los aceites vegetales (entre los que se incluyen los de alazor, maíz, semillas de algodón y de soja) y los productos confeccionados a partir de ellos, como la margarina, la manteca de repostería y la mayonesa. Otras fuentes incluyen los granos enteros, las nueces, las semillas y el germen del trigo. El a-tocoferol es la forma más ampliamente distribuida en la naturaleza aunque, en las dietas industrializadas, el isómero gamma es más abundante debido a su prevalencia en algunos aceites de maíz y soja y en las margarinas. El a-tocoferol predomina en los aceites de oliva, canola, girasol y alazor, así como en alimentos de origen animal. Durante el procesamiento, el almacenamiento y la preparación de los alimentos pueden ocurrir pérdidas significativas de vitamina E.

### COMPOSICIÓN

Los carotenoides son pigmentos sintetizados por las plantas, pero no por los animales, y están muy diseminados en la naturaleza —desde las algas hasta las hojas otoñales—. Los b-carotenos son los precursores principales de origen vegetal de la vitamina A, otros carotenoides que tienen actividad de vitamina A son la criptoxantina y los a-carotenos. Los carotenoides son compuestos solubles en grasas que se clasifican como xantófilos (carotenoides que contienen oxígeno), carotenos (hidrocarburos carotenoides) o licopenos. En la naturaleza existen más de 600 carotenoides. La absorción de estos compuestos en el intestino delgado es relativamente poco eficiente (10-30%), y disminuye con el mayor consumo de carotenoides o con la reducción del consumo de grasas. El plasma humano contiene solo una fracción de todos los carotenoides que se han identificado en los alimentos; los licopenos son los carotenoides que a menudo se encuentran en mayor concentración. La reducción de los carotenoides de la dieta se asocia con una depleción relativamente rápida de los niveles plasmáticos.

La vitamina C es una vitamina soluble en agua. Sus dos formas son el L-ácido ascórbico (forma reducida) y el ácido dehidroascórbico (forma oxidada). Esta vitamina se destruye o se pierde en los alimentos como resultado del calor, la oxidación o la cocción en grandes cantidades de agua.

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) es la molécula progenitora de una gran cantidad de derivados conocidos colectivamente como folatos. El ácido pteroilglutámico libre no está presente en los alimentos o en los tejidos humanos a menos que se utilice como suplemento, y es fisiológicamente inactivo hasta que se reduzca a ácido dihidrofólico. En esta forma, puede entrar al conjunto de folatos del organismo. Las formas naturales principales son el tetrahidrofolato, el 5-metil tetrahidrofolato y el 10-formil tetrahidrofolato, cada uno con cadenas laterales de hasta 11 residuos de ácido glutámico. Las formas de poliglutamato, basadas fundamentalmente en el 5-metil tetrahidrofolato, predominan en los alimentos frescos, pero se destruyen, con el almacenamiento, a formas menos asequibles. La principal forma circulante es el monoglutamato 5-metil tetrahidrofolato, aunque los poliglutamatos son las formas más activas dentro de las células.

El retinol y la vitamina E son vitaminas solubles en grasa. La vitamina E incluye al menos ocho tocoferoles y compuestos tocotrienoles naturales con diferentes actividades biológicas. Estos incluyen los  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$  y  $\delta$ -tocotoferoles y el tocotrienol.

## FUNCIONES

Algunos carotenoides se convierten en vitamina A, la cual se requiere para el crecimiento, el desarrollo y la diferenciación normal de los tejidos. También se ha sugerido que los carotenoides actúan como antioxidantes en los tejidos, desactivando los radicales libres. Véase el Recuadro 5.6.1.

La vitamina C es un importante componente del sistema de defensa antioxidante y protege contra la acción de los radicales libres. La vitamina C facilita el uso del calcio para la construcción de los huesos y los vasos sanguíneos. También estimula la absorción del hierro no hemínico. La vitamina C tiene un número de funciones bioquímicas vinculadas al sistema inmune; participa en la aceleración de las reacciones de hidroxilación requeridas para la formación del colágeno, que es el componente esencial de las membranas basales, y funciona como adhesivo de las células epiteliales que recubren los tractos digestivo, respiratorio, urinario y reproductivo.

Los folatos participan en una cantidad de reacciones en las que se produce la transferencia de un átomo de carbono, especialmente en la síntesis de purinas, pirimidinas, glicina y metionina.

La vitamina E es un antioxidante. Es necesaria para las funciones neurológicas e inmunes y para la prevención de la hemólisis de los glóbulos rojos. Solo los  $\alpha$ - y

$\gamma$ -tocotoferoles son absorbidos y retenidos en grado apreciable. Entre los componentes de la vitamina E, los  $\alpha$ -tocotoferoles son los que tienen mayor actividad biológica (según han determinado los ensayos realizados en animales), y también poseen superior actividad antioxidante; los  $\gamma$ -tocotoferoles muestran alrededor del 10-20% de la actividad de los  $\alpha$ -tocotoferoles y tienen alrededor del 30% de la capacidad antioxidante.

El retinol (vitamina A preformada) participa en una cantidad de funciones en el organismo, entre las que se incluyen la diferenciación celular, el mantenimiento de los tejidos epiteliales, la visión nocturna y la respuesta inmune. Esta vitamina no tiene funciones antioxidantes.

## REQUERIMIENTOS

El nivel de seguridad definido por la OMS (límite superior de requerimiento normado de almacenamiento) para la vitamina A para hombres, entre 15-50 o + años de edad, es 600 mg/día; para mujeres, entre 11-50 o + años de edad, es 500 mg/día (FAO/OMS, 1988). Aún no existe una recomendación para los carotenoides por separado.

El consumo nutricional recomendado por la OMS para la vitamina C, para 11-50 o + años de edad, es 30 mg/día (OMS, 1974). Se piensa que se llega al máximo en el total de la vitamina C corporal con consumos de alrededor de 100 mg/día; con consumos superiores, y ciertamente por encima de 200 mg/día, una gran proporción de la vitamina C se excreta por la orina.

El nivel de seguridad de la OMS para los folatos (basado en un requerimiento normado de almacenamiento con un 15% de coeficiente de variación) para hombres, entre 15-50 o + años de edad, es 200 mg/día; para mujeres, entre 11-50 o + años de edad, es 170 mg/día (FAO/OMS, 1988).

Aún no existen recomendaciones de la OMS para la vitamina E. El consumo de referencia de la población europeo para el  $\alpha$ -tocotoferol para hombres, entre 15-50 o + años, es de al menos 4 mg/día; para mujeres es, al menos, 3 mg/día (Comisión de la Comunidad Europea, 1993).

## HÁBITOS DE CONSUMO

En los Estados Unidos se estimó, en 1985 y 1986, que el consumo medio diario de carotenoides para adultos era de 2,6 mg para hombres y 2,1 mg para mujeres (Departamento de Agricultura de Estados Unidos, 1986, 1987). En China, el consumo medio diario de carotenoides se estimó recientemente en alrededor de 1,6 mg (Chen y Gao, 1993). En otras partes de Asia, el consu-

mo promedio diario de b-carotenos es aproximadamente 3,3 mg/día. Los consumos promedio en el mundo oscilan de 2,1 mg en Asia meridional a 4,5 mg en el Oriente Medio.

En los Estados Unidos, la estimación del consumo medio de vitamina C es de alrededor de 80 mg (Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, 1987). En Asia, se calculó que el consumo diario promedio general era de alrededor de 76 mg, con consumos promedio que oscilaban entre aproximadamente 37 mg en la India y 140 mg en China. En Italia, el promedio diario es de alrededor de 120 mg/día.

En el Reino Unido, se ha estimado que el consumo medio de folatos en los alimentos es 300 mg/día en hombres y 209 mg/día en mujeres (Gregory y cols., 1990).

En los Estados Unidos, se calculó que el consumo medio diario de vitamina E era de 9,8 y 7,1 mg de  $\alpha$ -tocoferol para hombres y mujeres adultos, respectivamente (Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, 1986, 1987). En China, el consumo promedio diario se estimó recientemente en 8,9 mg de  $\alpha$ -tocoferol con consumos muy variables según las diferentes regiones; los consumos son generalmente más bajos en China meridional (Chen y Gao, 1993).

#### INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS . . . . .

El consumo de las vitaminas consideradas previamente se correlaciona altamente con otros compuestos de la dieta; este es un aspecto de particular importancia con los carotenoides y la vitamina C los cuales, como provienen de alimentos de origen vegetal, se correlacionan con sus fuentes primarias —particularmente hortalizas y frutas— y con los otros muchos microconstituyentes presentes en estos alimentos. Consideraciones similares son aplicables a la correlación entre los granos y los aceites y la vitamina E.

Hasta hace poco tiempo, era escasa la información acerca del contenido de carotenoides en los alimentos. Actualmente, las bases de datos sobre la composición de los alimentos, que relacionan los valores de carotenoides determinados por cromatografía líquida de alta resolución, permiten mayor exactitud en la evaluación de los consumos de carotenoides (Chug-Ahuja y cols., 1993; Mangels y cols., 1993). Se ha demostrado que los fumadores de cigarrillos consumen cantidades significativamente inferiores de carotenoides (Margetts y Jackson, 1993) y de hortalizas y frutas que los no fumadores (Morabia y Wynder, 1990; Margetts y Jackson, 1993; McPhillips y cols., 1994), de modo que el control para el hábito de fumar debe ser adecuado en los estudios epidemiológicos sobre los carotenoides

y los cánceres relacionados con ese hábito. Los niveles sanguíneos inferiores de carotenoides en fumadores pueden ser producidos por el menor consumo de carotenoides, o porque el hábito de fumar en sí mismo puede tener un efecto sobre el metabolismo o la absorción de los carotenoides; un estudio mostró que los fumadores tenían niveles plasmáticos de b-carotenos que eran alrededor del 70-80% del encontrado en los no fumadores, aun con consumos similares de carotenoides (Stryker y cols., 1988). Los estudios realizados sobre los niveles sanguíneos pueden aportar las mejores mediciones disponibles sobre la exposición celular a los carotenoides. Sin embargo, los estudios anidados de casos y controles de cáncer que han utilizado muestras almacenadas tienen una limitación potencial, ya que se sabe que en los niveles de temperatura en los que usualmente se almacenan tales muestras ocurre una degradación de los b-carotenos; el efecto de la exposición a la luz es quizás más importante.

El consumo de vitamina C puede subestimarse, en parte debido a que en las tablas de composición de los alimentos solo se incluye el ácido L-ascórbico y no el dehidroascórbico, y debido en parte a que tampoco se incluye en las tablas de alimentos la vitamina C añadida como conservante a los alimentos procesados. La vitamina C en la sangre se oxida y degrada rápidamente, de modo que es problemática la evaluación de estudios prospectivos en los que se toman y almacenan muestras de sangre hasta que se determine la incidencia o la mortalidad; pocos estudios han analizado las muestras de sangre inmediatamente después de su extracción. La concentración sanguínea de vitamina C alcanza una meseta al llegar a consumos superiores de 90-150 mg/día; por ello, los niveles sanguíneos no reflejan con exactitud los consumos por encima de este nivel. Se piensa que los niveles de vitamina C en los leucocitos son un reflejo del consumo a largo plazo.

Al igual que con los carotenoides, los fumadores generalmente tienen consumos inferiores de vitamina C que los no fumadores, y de hortalizas y frutas (Morabia y Wynder, 1990; McPhillips y cols., 1994; Margetts y Jackson, 1993); ellos, por lo general, también tienen niveles plasmáticos y leucocitarios inferiores de vitamina C. Estas diferencias solo pueden explicarse parcialmente por los consumos inferiores. De nuevo, como con los carotenoides, el análisis de la información ajustada en función del hábito de fumar puede ser importante, pero debe ser correctamente interpretada. La extrapolación de los resultados de los estudios experimentales de la vitamina C en humanos se dificulta por el hecho de que, a diferencia de la mayoría de los otros animales, los humanos no tienen la capacidad de sintetizar

endógenamente vitamina C; los curieles, los murciélagos que comen frutas y los primates también carecen de esta capacidad. La importancia para los humanos de los estudios realizados en otros modelos de animales es cuestionable.

Aunque se han descrito perfectamente los estados de deficiencias manifiestas de los folatos y la vitamina B<sub>12</sub> (que incluyen consecuencias neurológicas y hematológicas), hay relativamente pocos datos sobre el consumo y los requerimientos. Las razones para esto son parcialmente históricas —la primera prueba de los efectos patológicos de los estados de deficiencia de lipotropos provino de la colina en ratas y de los folatos en humanos— y parcialmente biológicas —los humanos a menudo presentan deficiencia de folatos pero raramente tienen deficiencia de colina, mientras que los roedores pueden tener con facilidad deficiencia de colina pero no de folatos—. Es por ello que debe tenerse cuidado en la evaluación de la importancia de los estudios experimentales para la salud humana.

Muchos de los estudios más antiguos no diferenciaron entre el retinol y los carotenoides. Los más recientes han distinguido entre el retinol y los carotenoides, pero pocos han examinado las fuentes alimentarias de retinol por separado. Mayne y cols. (1991) han sugerido que podría haber una interferencia con otros constituyentes alimentarios ricos en retinol, tales como el hígado. Algunos de los estudios más recientes han utilizado también los niveles séricos de retinol como un biomarcador de exposición, pero hay que ser cautos al interpretar estos resultados porque no hay relación dosis-respuesta entre los consumos de retinol y los niveles de retinol en el suero.

El consumo de vitamina E es difícil de cuantificar, ya que gran parte de esta vitamina proviene de los aceites de origen vegetal utilizados en la preparación de los alimentos. Además, los consumos dentro de las poblaciones son usualmente homogéneos debido a la existencia diseminada de la vitamina E en los alimentos de consumo común; tal homogeneidad hace difícil o imposible estudiar los riesgos asociados con el consumo elevado comparado con los consumos bajos. Al igual que con los carotenoides, puede ocurrir una degradación sustancial de la vitamina E en las muestras sanguíneas almacenadas a -20°C o -70°C.

#### **EVALUACIÓN DE OTROS INFORMES . . . . .**

Los informes de 1982 y 1989 de la Academia Nacional de Ciencias (NAS 1982, 1989) y el informe de 1988 del Surgeon General (Surgeon General, 1988) examinaron las pruebas sobre carotenoides, retinol y vitamina A, y

vitamina C. En conjunto, estos informes concluyen que se hallaron pruebas para plantear efectos protectores en los casos de algunos cánceres, pero la posibilidad de interferencia con otros constituyentes alimentarios hizo difícil establecer conclusiones. Sobre los folatos y la vitamina E, tanto el informe de 1982 como el de 1989 de la NAS encontraron que no existían datos suficientes de estudios en humanos que pudieran aportar las pruebas experimentales sobre el papel protector de estas vitaminas.

#### **IMPORTANCIA PARA OTRAS ENFERMEDADES . . . . .**

En al menos tres estudios prospectivos realizados en los Estados Unidos, los niveles elevados de b-carotenos en la dieta o en la sangre se han asociado con una disminución del riesgo de enfermedades coronarias en hombres (Rimm y cols., 1993; Morris y cols., 1994; Pandey y cols., 1995). Los carotenoides no son tóxicos, aun cuando se ingieran en cantidades muy grandes durante semanas, aunque consumos muy elevados pueden producir una coloración amarilla de la piel.

La vitamina C participa en la cicatrización de las heridas, en la respuesta inmune y en otras funciones, y ayuda a facilitar la absorción del hierro, lo que puede contribuir a prevenir la anemia por deficiencia de hierro. El consumo adecuado de vitamina C es esencial para prevenir el escorbuto. La vitamina C puede contribuir a la prevención de las enfermedades coronarias al reducir el grado de oxidación del colesterol sérico. Dos de tres estudios prospectivos realizados en los Estados Unidos han mostrado una disminución del riesgo de enfermedades coronarias con consumos elevados de vitamina C (Enstrom y cols., 1992; Rimm y cols., 1993; Pandey y cols., 1995). Por lo general, el uso de dosis muy elevadas de vitamina C para prevenir y tratar el resfriado común no muestra un claro beneficio tanto en la prevención de la enfermedad como en el acortamiento de su duración (Tercera Conferencia sobre Vitamina C, 1987). A dosis mayores de 1.500 mg, más del 50% de la vitamina C puede quedar en el intestino sin ser absorbida. Tales consumos pueden estar asociados con efectos adversos para la salud, entre los que se incluyen la formación de cálculos en el tracto renal, los trastornos gastrointestinales, la alteración del metabolismo de la vitamina B<sub>12</sub> y una sobrecarga de hierro, aunque tales efectos son objeto de debate (Sestili, 1983).

Las dietas que se consumen típicamente en países y regiones industrializados son bajas en folatos; los niños de madres con consumos bajos de folatos durante el embarazo pueden tener defectos en el tubo neural.

## Recuadro 5.6.1 ANTIOXIDANTES

Los antioxidantes son microconstituyentes de la dieta que participan en el mantenimiento y la reparación celular y del ADN. Ellos protegen específicamente al ADN y a las membranas celulares contra el daño oxidativo, incluido el que inducen los agentes carcinogénicos. Es, por tanto, biológicamente posible que las dietas ricas en antioxidantes protejan contra el cáncer.

En resumen, no hay pruebas satisfactorias que señalen que los nutrientes antioxidantes, en las cantidades que pueden obtenerse por medio de la dieta, tengan un efecto perjudicial. Hay pruebas contradictorias obtenidas en los estudios de quimioprevención, en los cuales se toman los antioxidantes en cantidades o en combinaciones que normalmente no se encuentran en los alimentos. Algunos de estos estudios muestran efectos protectores; otros no muestran efectos. Algunos estudios importantes, que utilizaron suplementos con  $\beta$ -carotenos en fumadores y en otros grupos, han mostrado un aumento de la incidencia de cáncer luego de recibir el suplemento (Recuadro 5.6.2).

La conclusión preliminar de tales hallazgos es que el uso cuasifarmacológico de los antioxidantes no muestra habitualmente beneficios generales y puede que su uso no sea recomendable. Los suplementos que contienen una mezcla de antioxidantes en cantidades fisiológicas no mayores a las que se encuentran en las dietas pueden ser beneficiosos, pero no sustituyen a una dieta variada. Está claro que ningún suplemento formulado iguala la complejidad de la mezcla de microconstituyentes alcanzada con el consumo de una dieta rica en alimentos de origen vegetal.

Ciertos microconstituyentes de la dieta tienen propiedades antioxidantes. Estos incluyen los  $\beta$ -carotenos, otros carotenoides, las vitaminas C y E, y el selenio. Otros microconstituyentes bioactivos de los alimentos también tienen propiedades antioxidantes; algunos de estos se examinan y evalúan en el capítulo 5.8.

Los antioxidantes ayudan a proteger las membranas celulares, el ADN y otras macromoléculas del daño que pueden producir las moléculas de oxígeno reactivo, que se forman como consecuencia de las reacciones metabólicas normales y luego de la exposición a agentes carcinogénicos ambientales presentes en el humo del cigarrillo y en alimen-

tos y bebidas (véase el capítulo 6). El potencial oxidativo puede elevarse por la infección y la inflamación crónica. Las especies de oxígeno reactivo pueden dañar las proteínas y los ácidos nucleicos del ADN y el ARN y saturar los enlaces dobles de los ácidos grasos en las membranas celulares, alterando en cada caso la estructura y la función. Cualquiera de estos procesos puede elevar el riesgo de cáncer. El daño oxidativo del ADN ocurre a un promedio diario de  $10^4$  alteraciones por célula en los humanos. La mayor parte, pero no todas, son corregidas por los sistemas de supervisión y reparación internos.

Los requerimientos individuales y poblacionales para los antioxidantes dependen del nivel de exposición a las sustancias oxidativas. Sin la existencia continua y abundante de antioxidantes y de la capacidad de eliminar los radicales, la supervivencia sería imposible. Cada célula tiene un sistema de defensa antioxidante que incluye varias enzimas, antioxidantes, y proteínas transportadoras de hierro y cobre. Los carotenoides y las vitaminas C y E eliminan los oxígenos reactivos o interrumpen las reacciones de la cadena oxidativa, al igual que las enzimas dependientes de minerales como la glutatión peroxidasa dependiente del selenio. Otros compuestos bioactivos que tienen propiedades antioxidantes son, pero no están limitados a, algunos fitoestrógenos, glutatión, algunos fenoles, y algunos flavonoides (véase el capítulo 5.8).

El selenio se encuentra en alimentos de origen vegetal, como los cereales y las semillas, en cantidades proporcionales al contenido de selenio del suelo en el cual se cultivaron. También se encuentra en las vísceras, principalmente en el hígado y el riñón, y en los mariscos.

Las dietas ricas en hortalizas y frutas variadas protegen contra los cánceres de muchas localizaciones. Sin embargo, resulta muy difícil identificar cuáles de los constituyentes de las hortalizas y frutas son las responsables de la disminución del riesgo. Además, los nutrientes específicos que han recibido mayor atención en los estudios de los antioxidantes presentes en la dieta han sido seleccionados, en parte, debido a que pueden medirse en los alimentos; algunos otros constituyentes, de los que hay poca o ninguna información acerca de los niveles en los alimentos, no pueden estudiarse directamente.

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud de 1987, realizada en los Estados Unidos, mostraron que los consumos de

carotenoides y vitamina C estaban altamente correlacionados con los consumos de hortalizas y frutas (Ziegler y cols., 1992); así, estos nutrientes pueden servir como marcadores para el potencial anticarcinogénico total de la miríada de constituyentes de las hortalizas y frutas, o para otros constituyentes individuales que han sido menos estudiados. Por estas razones, el panel ha decidido que, en general, las pruebas sobre la relación entre los antioxidantes (y otros constituyentes alimentarios) y el riesgo de cáncer debe verse como menos fuerte que la de los alimentos y bebidas. Los consumos de antioxidantes pueden estar altamente correlacionados entre sí. Por ejemplo, se han notificado correlaciones de 0,78 entre los consumos de  $\beta$ -y  $\alpha$ -carotenos, y de 0,81 entre los consumos de criptoxantina y vitamina C (Le Marchand y cols., 1993).

Solo los estudios experimentales y los ensayos de intervención en humanos, en los que se suministraron cantidades específicas de antioxidantes como suplementos, permiten atribuir confiadamente los efectos observados a los antioxidantes individuales o combinados, y estas intervenciones cuasifarmacológicas tienen importantes limitaciones debido, particularmente, a que tanto la dosis como la estructura química exacta de los agentes no son iguales, en sentido general, a las de los constituyentes alimentarios con los que se comparan (véanse los capítulos 3 y 4.5, y el recuadro 5.6.2 para un análisis más amplio).

Además del papel en la iniciación, la promoción y la progresión del cáncer, el estrés oxidativo prolongado se ha vinculado con las enfermedades cardiovasculares, debido a que las lipoproteínas de baja densidad oxidadas parecen intervenir en la aterogénesis. También se ha sugerido que el estrés oxidativo contribuye a la diabetes mellitus (Oberly, 1988; Wolff, 1993), a las enfermedades oculares relacionadas con la edad (Christen, 1994; Hodge y cols., 1995), a enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson (Shapira, 1995), y al proceso de envejecimiento en general. Como los antioxidantes combaten el estrés oxidativo en el organismo, estas enfermedades pueden prevenirse por el uso de antioxidantes.

Los compuestos considerados primariamente como antioxidantes pueden tener también propiedades no antioxidantes que protejan contra el cáncer.



Ensayos recientes de intervención que utilizan nutrientes antioxidantes en diferentes dosis y combinaciones han producido resultados variables. Los hallazgos de estos ensayos son de considerable interés debido a la creencia popular de que los agentes antioxidantes son las "balas mágicas" contra el cáncer y otras enfermedades. Los datos de la Encuesta Nacional Salud de los Estados Unidos de 1987 mostraron que el 8% de la población adulta utilizaba suplementos diarios de vitamina C, y el 4% suplementos de vitamina E (Subar y Block, 1990).

Los ensayos pueden aportar información acerca de si los antioxidantes individuales son responsables de la protección contra el cáncer. Sin embargo, las dosis empleadas en estos ensayos generalmente son superiores a las encontradas en la mayoría de las dietas, y un nutriente consumido cuasi farmacológicamente, fuera de los alimentos, puede tener efectos biológicos diferentes de los consumidos dentro de los alimentos, especialmente cuando la estructura química del nutriente no es exactamente igual a la del constituyente alimentario.

Los ensayos de intervención en gran escala, que utilizan suplementos de nutrientes antioxidantes, incluyen el Estudio de Salud de los Médicos, en el que participaron 22.000 médicos norteamericanos del sexo masculino; el Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos, en el que participaron 29.000 finlandeses fumadores del sexo masculino; el Ensayo sobre la Eficacia del Beta-Caroteno y el Retinol, en el que participaron 18.000 hombres y mujeres norteamericanos fumadores y trabajadores vinculados con el asbesto; el Estudio de Salud de las Mujeres, en el que participaron 40.000 mujeres profesionales de la salud norteamericanas, y los ensayos de intervención en Linxian, China, donde participaron 30.000 mujeres y hombres que residían en zonas rurales de China. Los comentarios que siguen se relacionan con ensayos como estos, en los que intervienen suplementos de antioxidantes en combinaciones no presentes en los alimentos. No deben aplicarse a los antioxidantes encontrados en los alimentos.

Los ensayos con  $\beta$ -carotenos o con vitamina E en poblaciones bien nutridas no han mostrado efectos beneficiosos en la prevención del cáncer; si hubo algún resultado, es que el uso de suplementos con  $\beta$ -carotenos podría ser dañino. Un ensayo realizado en una población menos bien nutrida mostró que los suplementos con  $\beta$ -carotenos, vitamina E, y selenio, pero no con vitamina C, se

asociaban con una disminución del riesgo de cáncer.

Las pruebas de los ensayos de intervención, llevados a cabo en pacientes con condiciones precancerosas, sugieren que el uso de suplementos con  $\beta$ -carotenos y vitaminas C y E posiblemente no tenga efecto sobre la recurrencia de los adenomas colorrectales, y que el suplemento con vitamina E posiblemente no tenga efecto sobre las enfermedades benignas de la mama. Las pruebas sustentan un probable efecto del uso desuplementos con  $\beta$ -carotenos y vitamina E en la reducción de la leucoplasia oral.

#### $\beta$ -carotenos

Cuatro grandes ensayos que utilizaron suplementos con  $\beta$ -carotenos, principalmente en poblaciones bien nutridas, no han aportado pruebas de un efecto protector contra el cáncer; en realidad, dos han mostrado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón y de la mortalidad global.

Una parte del Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos comprendió el suplemento diario con 20 mg de  $\beta$ -carotenos; los resultados publicados en 1994, luego de cinco a ocho años de utilizar el suplemento, mostraron una incidencia 18% mayor de cáncer de pulmón ( $p = 0,01$ ) y una mortalidad global 8% mayor ( $p = 0,02$ ) en el grupo que tomaba suplementos de  $\beta$ -carotenos (Grupo de Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos, 1994).

Una parte del Estudio de Salud de los Médicos hizo uso de un suplemento con 50 mg de  $\beta$ -carotenos en días alternos. No se observó ningún efecto sobre la enfermedad o la muerte al finalizar el suministro de suplemento en 1995 (Hennekens y cols., 1996).

El Ensayo sobre la Eficacia del Beta-Caroteno y el Retinol, que comprende el suministro de suplementos con 30 mg de  $\beta$ -carotenos más 25.000 UI de retinol, se suspendió antes de lo planeado a comienzos de 1996, luego de que los resultados preliminares mostraran un aumento del 28% del cáncer de pulmón y un incremento general del 17% de muertes en el grupo con suplemento (Omenn y cols., 1994; Rowe, 1996).

El Estudio de Salud de las Mujeres también suspendió la parte con  $\beta$ -carotenos de su intervención con suplementos a comienzos de 1996, directamente después de conocer los resultados del Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos y del Estudio de Salud de los Médicos (Rowe, 1996).

Un ensayo más pequeño, de 1.800 participantes que previamente tenían cáncer de piel que no era melanoma, comprendió el

uso de un suplemento con 50 mg de  $\beta$ -carotenos y no mostró efectos sobre la aparición del cáncer de piel luego de cinco años, ni sobre la mortalidad total luego de siete años (Greenberg y cols., 1990).

#### Vitamina E

En el Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos, el suplemento diario con 50 mg de  $\alpha$ -tocoferol se asoció con una disminución del 34% en la incidencia de cáncer de próstata, pero no hubo efectos sobre el cáncer de pulmón (la localización primaria del estudio) o sobre la mortalidad global (Grupo de Estudio de Prevención del Cáncer con Alfa-Tocoferol y Beta-Carotenos, 1994). El Estudio de Salud de las Mujeres incluye una parte con uso de suplementos con vitamina E que aún continuaba en el momento en que este informe se envió a publicación (Rowe, 1996).

#### Combinaciones

En los ensayos de Linxian, los suplementos se suministraron a adultos de zonas rurales donde eran comunes las deficiencias de micronutrientes y los cánceres de esófago y de estómago proximal (cardias). Los suplementos incluyeron 15 mg de  $\beta$ -carotenos, 30 mg de  $\alpha$ -tocoferol y 50 mg de selenio; o 120 mg de vitamina C y 30 mg de molibdeno; u otras combinaciones en las que no participaron nutrientes antioxidantes (Blot y cols., 1993). Las cantidades suministradas son algo inferiores a las que se dieron en otros ensayos. La mortalidad global, la mortalidad por todos los cánceres y la mortalidad por cáncer de estómago fueron inferiores en los participantes que tomaron  $\beta$ -carotenos,  $\alpha$ -tocoferol y selenio combinados. Los riesgos relativos para los pacientes con suplemento fueron 0,87 (0,75-1,00) y 0,79 (0,64-0,99) para toda la mortalidad y para la mortalidad por cáncer de estómago, respectivamente. No se observó ningún efecto para el suplemento con vitamina C y molibdeno.

#### CONDICIONES PRECANCEROSAS

##### Leucoplasia oral

Cuatro estudios realizados en Estados Unidos, Canadá e Italia han mostrado que los  $\beta$ -carotenos, como agente único, reducen completa o parcialmente la leucoplasia oral en 44-71% de los pacientes. Otro estudio, realizado en la India, notificó que el 14% de los pacientes respondieron completamente a los  $\beta$ -carotenos; no se notificó el porcentaje que mostró mejoría parcial. En estos estudios, los  $\beta$ -carotenos se suministraron en niveles de 30, 60 y 90 mg/día. En



## RECUADRO 5.6.2 (CONTINUACIÓN)

otro estudio, la vitamina E en niveles de 400 UI dos veces al día por 24 semanas produjo la desaparición completa o parcial del tejido anormal en el 65% de los pacientes evaluables. Al evaluar, en otro estudio, el suministro combinado de un suplemento con  $\beta$ -carotenos, vitamina E y vitamina C, se produjo una respuesta en el 60% de los pacientes. Se desconoce el grado en que la reducción de la leucoplasia oral lleva a la reducción de la incidencia de cáncer oral. Véase la revisión de Garewal (1994).

**Adenoma colorrectal**

Varios ensayos de intervención han utilizado suplementos antioxidantes en pacientes con adenoma colorrectal previos o con poliposis coli familiar. El ensa-

yo mayor y más reciente, en el que participaron 864 pacientes estadounidenses con adenomas previos, no mostró ningún efecto en la aparición de pólipos después de 4 años con suministro de 25 mg de  $\beta$ -carotenos, 1 g de vitamina C más 400 mg de vitamina E por separado o de los tres nutrientes suministrados juntos (Greenberg y cols., 1994). Un estudio, realizado en Italia, mostró una reducción significativa en la incidencia de pólipos en un grupo de 70 pacientes que recibieron suplementos con vitamina C y E más retinol (Roncucci y cols., 1993), en tanto tres estudios previos no mostraron efectos de importancia para las vitaminas C y E (Bussey y cols., 1982; McKeown Eyseen y cols., 1988; DeCosse y cols., 1989).

**Enfermedad benigna de la mama**

Dos pequeños ensayos de intervención han mostrado que el suplemento con vitamina E de 150 a 600 UI por día durante dos meses no tiene efecto sobre la displasia mamaria o las enfermedades benignas de la mama (Ernst y cols., 1985; London y cols., 1985).

**Displasia cervical**

Un ensayo de intervención, en el que se administró un suplemento de 10 mg de  $\beta$ -carotenos por tres meses a mujeres con displasia cervical, no mostró ningún efecto estadísticamente significativo sobre la progresión o la regresión de la displasia (de Vet y cols., 1991).

## RECUADRO 5.6.3 LIPOTROPOS O DONANTES DE GRUPOS METILO

Los lipotropos son compuestos bioactivos que intervienen en la síntesis del ADN y de las membranas celulares, así como en el metabolismo lipídico. Es, por tanto, biológicamente posible que los lipotropos, al igual que los antioxidantes, tengan un papel en la protección contra el cáncer. Las investigaciones realizadas en humanos sobre el papel de los lipotropos están en sus inicios y hay pocos datos acerca de los efectos protectores de las dietas ricas en lipotropos.

La metionina y la colina actúan como donantes de grupos metilo (véase el capítulo 2) y sintetizan lipoproteínas en el hígado. El término "lipotropo" se deriva de esta función. Una dieta deficiente en colina produce un hígado graso en ratas. Los folatos y la vitamina B12 son cruciales para la síntesis de los ácidos

nucleicos y, por tanto, para la replicación normal de las células. El metabolismo de los lipotropos es complejo: hay muchas interacciones, tanto entre los diferentes lipotropos como con otros microconstituyentes como la vitamina E y el selenio.

Debido a su participación en la metilación del ADN, los lipotropos pueden modificar el riesgo de cáncer. Las anomalías en la metilación del ADN son características del cáncer y pueden resultar en sobre o subexpresión de genes específicos que participan en el control del crecimiento, en el control del ciclo celular, etcétera.

Hasta este momento, el número limitado de datos existentes en humanos muestra que los consumos bajos de algunos lipotropos se asocian con un aumento del riesgo de ciertos cánceres.

Recientemente, los folatos y la metionina se han convertido en el centro de interés. Las hortalizas de hojas verdes, en particular, son importantes fuentes alimentarias de folatos en muchas poblaciones, y esto puede, en parte, ayudar a explicar por qué los consumos bajos de estos alimentos han estado consistentemente asociados con un aumento del riesgo de diversos cánceres (Steinmetz y Potter, 1991).

Los datos que se examinan más adelante, que muestran asociaciones entre los bajos consumos o la deficiencia de lipotropos y el aumento del riesgo de cáncer, podrían tomarse para sugerir que los consumos elevados son protectores, pero el panel ha decidido que esta inferencia es inapropiada hasta que se conozca más acerca de la relación dosis-respuesta.

La deficiencia clínica de vitamina B12 es rara. A los vegetarianos estrictos se les aconseja tomar suplementos, pero ellos sufren deficiencias en solo una minoría de casos (Geizel, 1993).

La deficiencia de vitamina A es la principal causa de ceguera en los países en desarrollo y afecta a alrededor de 500.000 niños en todo el mundo cada año (ACC/SCN, 1992). La deficiencia de vitamina A hace que disminuya también la resistencia a las infecciones como el sarampión, y aumenta las tasas de morbilidad y mortalidad por estas enfermedades de la infancia. Los consumos excesivos de retinol, debidos al uso excesivo de suplementos, son tóxicos y pueden producir daños hepáticos y en las membranas celulares.

La deficiencia de vitamina E es rara; sin embargo, las deficiencias marginales de vitamina E pueden ser

más frecuentes y conducir a una deficiencia concomitante de vitamina A (Meydani, 1995). Las manifestaciones de la deficiencia de vitamina E se exacerban por la deficiencia de selenio. Los consumos elevados de vitamina E son relativamente inocuos; se han notificado pocos efectos adversos, aun con dosis tan altas como 3.200 mg por día (Meydani, 1995). La vitamina E puede ser un factor en la prevención de las enfermedades coronarias, debido a que, por su capacidad de reducir el estrés oxidativo, puede prevenir la aterogénesis. Numerosos estudios, fundamentalmente experimentales e in vitro, han examinado el papel de la vitamina E en el envejecimiento, la función inmune y la cicatrización de las heridas.

El panel hizo las siguientes recomendaciones para las investigaciones futuras:

- Debido a los datos obtenidos en estudios realizados en animales y a la posibilidad biológica de la relación entre los lipotropos (folatos, B12, metionina, colina –véase el Recuadro 5.6.3–) y la carcinogénesis, debe darse prioridad a la investigación en humanos sobre la relación entre consumos altos y bajos de lipotropos y el riesgo de cáncer; los lipotropos deben estudiarse no aislados, sino en las combinaciones apropiadas.
- Debido al problema de la determinación de la exposición a vitaminas específicas y a la interferencia entre muchos microconstituyentes de origen animal, debe darse prioridad a las investigaciones que desarrollen bases de datos sobre los alimentos más completas y al desarrollo de métodos adicionales y mejores para su cuantificación en muestras biológicas.

## EVALUACIÓN

Las pruebas en las que se fundamenta esta evaluación se encuentran en las secciones pertinentes del capítulo 4.

Las evaluaciones siguientes tratan sobre carotenoides, vitamina C, folatos, vitamina B12, retinol (vitamina A preformada) y vitamina E. Muchos estudios epidemiológicos han notificado asociaciones para la “vitamina A” pero no han mostrado los resultados para los carotenoides y el retinol por separado. En la sección sobre carotenoides (5.6.1) solo se incluyen estudios con datos específicos sobre estos. Para el retinol, véase la sección 5.6.4.

### 5.6.1 CAROTENOIDES . . . . .

La hipótesis de que los b-carotenos podrían disminuir el riesgo de cáncer es relativamente reciente (Peto y cols., 1981). La atención se había centrado previamente en el retinol, debido a su papel en la diferenciación celular y, también, porque en estudios con animales se había comprobado que dosis elevadas de retinol inhibían la carcinogénesis inducida. Hay abundantes pruebas de que los carotenoides afectan al riesgo de cáncer de una cantidad de localizaciones. Las pruebas de que los consumos elevados de carotenoides disminuyen el riesgo de cáncer son muy fuertes para el cáncer de pulmón.

### Pruebas de disminución del riesgo

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
	Pulmón	Esófago	Laringe
		Estómago	Ovario
		Colon, recto	Endometrio
		Mama	Vejiga
		Cuello del útero	

**Pulmón (4.5).** Cinco estudios de cohortes y 18 de casos y controles de cáncer de pulmón han informado acerca del consumo de carotenoides en la dieta. Todos, excepto dos estudios, encontraron una asociación protectora general, sea para hombres o para mujeres, aunque no todas las asociaciones fueron estadísticamente significativas. Todos los estudios se ajustaron en función del hábito de fumar. Hay pruebas que sustentan un efecto protector tanto en hombres como en mujeres, en no fumadores y fumadores, y sobre cada uno de los cuatro tipos histológicos de cáncer de pulmón. En muestras de sangre tomadas prospectivamente, cada uno de los cinco estudios anidados de casos y controles mostró, consistentemente, una asociación protectora. Los estudios experimentales realizados en animales han apoyado un papel anticarcinogénico para los b-carotenos contra el cáncer de pulmón. Los carotenoides probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de pulmón

**Esófago (4.4).** Cinco estudios de casos y controles han notificado que había una asociación protectora para consumos elevados de carotenos o b-carotenos. Estos datos en conjunto muestran que los carotenoides de la dieta posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer esofágico.

**Estómago (4.6).** Dos estudios de cohortes y seis de ocho estudios de casos y controles han mostrado una asociación protectora entre los niveles elevados de consumo de carotenoides totales de la dieta o de b-carotenos procedentes de hortalizas y frutas y el cáncer de estómago. Cuatro estudios prospectivos que midieron los b-carotenos en el suero hallaron, luego de varios años de seguimiento, que los casos de cáncer de estómago tendían a tener niveles basales inferiores de b-carotenos en el suero. Un estudio de correlación encontró una asociación protectora moderada entre el cáncer de estómago y los niveles séricos de b-carotenos. Los estudios experimentales han demostrado que los b-carotenos inhiben el carcinoma del estómago en ratas tratadas con un carcinógeno conocido. Estos datos muestran que los carotenoides posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

**Colon, recto (4.10).** Un estudio de cohorte y nueve de casos y controles han examinado el cáncer colorrectal y el consumo de carotenoides. Seis de los nueve estudios de casos y controles encontraron un riesgo disminuido de cáncer de colon asociado con consumos elevados de carotenoides en la dieta; el estudio de cohorte y los otros tres estudios de casos y controles no mostraron asociación. Un estudio de casos y controles de cáncer rectal ha mostrado una asociación protectora para los carotenoides. Cuatro de cinco estudios sobre los niveles prediagnóstico de  $\beta$ -carotenos en suero encontraron niveles inferiores en los participantes que posteriormente desarrollaron cáncer de colon que en los controles. Para el cáncer rectal, los niveles fueron inferiores en los casos en dos de cuatro estudios. En dos estudios que examinaron los cánceres de colon y recto combinados, los niveles fueron inferiores en los casos. Unos pocos estudios experimentales que consideraron el efecto de los  $\beta$ -carotenos sobre el cáncer de colon inducido químicamente han producido resultados variados. Estos datos, en conjunto, muestran que los carotenoides de la dieta posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer colorrectal.

**Mama (4.11).** Cuatro estudios de cohortes han registrado asociaciones protectoras no significativas para consumos elevados de carotenoides en la dieta en relación con el cáncer de mama. De 14 estudios de casos y controles que examinaron el consumo de carotenoides, diez mostraron una asociación protectora con consumos elevados. En un metanálisis de ocho estudios de casos y controles, se encontró una asociación protectora débil pero significativa para consumos elevados de  $\beta$ -carotenos en mujeres posmenopáusicas. Dos estudios de supervivencia de cánceres de mama han notificado que las mujeres con consumos mayores de  $\beta$ -carotenos tienen menor riesgo de morir a consecuencia de su cáncer. Los resultados de tres estudios de cohortes y cinco de casos y controles de los niveles de  $\beta$ -carotenos en suero en relación con el cáncer de mama son variados. En resumen, los estudios epidemiológicos indican un débil efecto protector. Estos datos, en conjunto, muestran que los carotenoides de la dieta posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de mama.

**Cuello del útero (4.14).** De diez estudios de casos y controles que examinaron los carotenoides de la dieta en relación con el cáncer del cuello del útero, cinco mostraron asociaciones protectoras para consumos elevados; los otros estudios mostraron esencialmente asociaciones nulas o aumentos del riesgo. Se han realizado doce estudios serológicos; la mayoría encontró asociaciones protectoras entre el cáncer de cuello del úte-

ro y los niveles sanguíneos de carotenoides. Estos datos, en conjunto, muestran que los carotenoides posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer cervical.

**Laringe (4.3). Ovario (4.12). Endometrio (4.13).** Cuatro, tres y cuatro estudios de casos y controles, respectivamente, han examinado el consumo en la dieta de carotenoides y el riesgo de cáncer en estas tres localizaciones. Esta cantidad relativamente pequeña de pruebas epidemiológicas muestra, en resumen, una asociación protectora entre estos cánceres y los niveles en la dieta o en el suero de carotenoides. Las pruebas para un efecto protector aún son insuficientes.

**Vejiga (4.18).** Un estudio de cohorte ha notificado un aumento no significativo en el riesgo del cáncer de vejiga para hombres con consumo elevado de  $\beta$ -carotenos en la dieta. Sin embargo, de los siete estudios de casos y controles que examinaron el consumo total de carotenos o de  $\beta$ -carotenos, tres encontraron asociaciones protectoras y los otros cuatro no observaron ninguna asociación para consumos elevados con el riesgo de cáncer de vejiga. En cuatro estudios prospectivos que examinaron los niveles séricos de  $\beta$ -carotenos, no se notó ninguna diferencia significativa entre los casos y los controles. Las pruebas de que las dietas con contenido elevado de carotenoides protegen contra el cáncer de vejiga son insuficientes.

**También hay algunas pruebas que sugieren que las dietas con alto contenido de carotenoides protegen contra el cáncer como un todo.** Dos estudios prospectivos han examinado el consumo de carotenoides y el riesgo de todos los cánceres combinados. En una cohorte de ancianos en los Estados Unidos, se notificaron RR de 1,0 y 0,8 (0,7-1,0) para hombres y mujeres, respectivamente, para el tercil más alto de consumo de  $\beta$ -carotenos (Shibata y cols., 1992). En una cohorte de hombres empleados de la Western Electric en los Estados Unidos, se encontró un RR de 0,8 ( $p = 0,07$  para la tendencia) para los que consumían los niveles más elevados de  $\beta$ -carotenos (4,1-15,9 frente a 0,5-2,9 mg por día); esta asociación fue más fuerte entre los que fumaban en el momento del estudio (Pandey y cols., 1995).

En 1992, Comstock y cols. examinaron estudios sobre los niveles séricos prediagnóstico de  $\beta$ -carotenos realizados en Finlandia, Reino Unido, Suiza y Estados Unidos, en relación con el desarrollo subsiguiente de cáncer en diez localizaciones. Se incluyeron los cánceres de estómago, colon, recto, páncreas, pulmón, mama, piel (cáncer de células basales), próstata y vejiga. En más del 70% de los informes, los casos tenían niveles

de b-carotenos inferiores que los controles; las diferencias entre los casos y los controles fueron mayores del 20% en más de un tercio de los informes. En gran parte, para esta revisión, se seleccionaron intencionalmente los estudios que no habían efectuado ajustes en función del hábito de fumar.

Un estudio prospectivo de hombres suizos que se incluyó en la revisión de Comstock y cols. (1992) encontró, luego de 12 años de seguimiento, que los niveles basales de carotenos en plasma eran 21% inferiores ( $p < 0,01$ ) en los individuos que posteriormente murieron por algún tipo de cáncer que en los que no murieron de cáncer (Stahelin y cols., 1991). En este estudio, el análisis de los niveles de vitamina se realizó inmediatamente después de la toma de la muestra, evitando así el problema de la degradación durante el almacenamiento.

Se han propuesto varios mecanismos por los cuales los carotenoides podrían proteger contra el cáncer. Quizás el más importante sea su capacidad antioxidante: los carotenoides son eficientes supresores de la acción de los radicales oxígeno y pueden eliminar directamente a los radicales libres. Se ha demostrado in vitro que los carotenoides individuales varían en su capacidad antioxidante; por ejemplo, el licopeno muestra una capacidad antioxidante mayor que los b-carotenos o la luteína.

Un posible segundo mecanismo comprende la formación de retinol y su posterior papel en la regulación de la diferenciación de las células epiteliales. Debido a que la falta de diferenciación apropiada es una de las características de las células cancerosas, una cantidad adecuada de vitamina A (proveniente de los carotenoides o del retinol) puede permitir que se produzca la diferenciación celular normal y evitar así el desarrollo del cáncer.

Otro mecanismo potencial comprende la sobreregulación de la brecha de comunicación intracelular, la cual puede estar mediada por la expresión de genes inducidos por carotenoides. Este efecto parece ser independiente del pro-retinol y de las capacidades antioxidantes de los carotenoides, y se ha comprobado para los b-carotenos, cantaxantina, luteína, licopeno y a-carotenos (Zhang y cols., 1991, 1992). Además, los b- y a-carotenos pueden inhibir la proliferación celular (Murakoshi y cols., 1989; Phillips y cols., 1993), y los b-carotenos pueden elevar algunos aspectos de la función inmunológica (Krinsky, 1991). Cada una de estas actividades biológicas puede también ser importante en la prevención del cáncer.

#### Pruebas de aumento del riesgo

Mientras que unos pocos estudios individuales han notificado la existencia de una relación entre las dietas con alto contenido en carotenoides y el aumento del riesgo de cáncer, no existe una localización de cáncer para la cual las pruebas generales sugieran que las dietas con alto contenido de carotenoides incrementan el riesgo. Para las pruebas acerca de los suplementos de b-carotenos utilizados en los ensayos de quimioprevención, véase el Recuadro 5.6.2.

#### 5.6.2 VITAMINA C

Existe una cantidad considerable de pruebas acerca de que la vitamina C afecta al riesgo de cáncer en una cantidad de localizaciones. Las pruebas de que los consumos elevados de vitamina C en la dieta disminuyen el riesgo de cáncer son más fuertes para el cáncer de estómago.

#### Pruebas de disminución del riesgo

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
	Estómago	Boca y faringe Esófago Pulmón Páncreas Cuello del útero	Laringe Colon, recto Mama Vejiga

**Estómago (4.6).** Dos estudios de cohortes y 13 de casos y controles han examinado el riesgo de cáncer de estómago en relación con los consumos elevados de vitamina C en la dieta. Uno de los estudios de cohortes y 12 de casos y controles mostraron asociaciones protectoras para consumos elevados (estadísticamente significativas en nueve de los estudios). En un estudio de los sueros, tomados prospectivamente, se encontró que los individuos que murieron de cáncer de estómago tenían niveles plasmáticos basales de vitamina C inferiores, al comparar con los que no desarrollaron cáncer. Un estudio de correlación geográfica mostró una débil asociación protectora entre los niveles séricos de vitamina C y el cáncer de estómago. En estudios realizados en animales, la vitamina C inhibe la formación de tumores. Un estudio de casos y controles de gastritis atrófica crónica mostró un riesgo reducido asociado con consumos altos de vitamina C. Un pequeño número de estudios han mostrado que las personas con gastritis atrófica crónica tienen concentraciones inferiores de vitamina C en su jugo gástrico. Las dietas ricas en vitamina C probablemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

**Boca y faringe (4.1).** Cinco estudios de casos y controles han examinado la relación entre el consumo de vitamina C y los cánceres de boca y faringe. De manera muy general, el consumo en los cuartiles superiores se ha asociado con un riesgo que es aproximadamente 50% menor. Las dietas ricas en vitamina C posiblemente disminuyan el riesgo del cáncer de boca y faringe.

**Esófago (4.4).** Cinco estudios de casos y controles encontraron asociaciones protectoras significativas para consumos elevados de vitamina C. En la mayoría de estos estudios solo participaron hombres. Las dietas ricas en vitamina C posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de esófago.

**Pulmón (4.5).** Seis estudios de cohortes y once de casos y controles han examinado la relación entre el consumo de vitamina C y el riesgo de cáncer de pulmón. Todos los estudios de cohortes, excepto uno, efectuaron ajustes en función del hábito de fumar o se realizaron entre no fumadores. En cuatro de los estudios de cohortes se encontraron asociaciones protectoras generales o para subgrupos específicos. Siete de los estudios de casos y controles mostraron que había disminución del riesgo con consumos elevados, los cuatro restantes no encontraron asociación. Un estudio halló un débil incremento en el riesgo, pero solo para hombres. El estudio de una cohorte no encontró diferencias en los niveles basales de vitamina C en el plasma entre los individuos que posteriormente murieron de cáncer de pulmón y los que no desarrollaron cáncer. Las dietas ricas en vitamina C posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de pulmón.

**Páncreas (4.7).** Cada uno de los siete estudios de casos y controles ha mostrado una asociación protectora de débil a moderada con consumos altos de vitamina C. En un estudio de cohorte no se encontró ninguna asociación. Los estudios experimentales muestran que la vitamina C modula el desarrollo del cáncer pancreático. Las dietas con alto contenido de vitamina C posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de páncreas.

**Cuello del útero (4.14).** De seis estudios de casos y controles de cáncer cervical que examinaron la vitamina C en la dieta, cinco mostraron asociaciones protectoras, aunque solo tres fueron estadísticamente significativas. En un estudio, se observó una asociación protectora entre fumadoras. Dos estudios ecológicos no encontraron ninguna correlación entre el consumo de vitamina C y la mortalidad por cáncer cervical. Las dietas con alto contenido en vitamina C posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer cervical.

**Laringe (4.3).** Cuatro estudios de casos y controles, incluido el estudio multicéntrico europeo, encontraron una asociación protectora entre el consumo elevado de vitamina C y el riesgo de cáncer laríngeo, aunque no todas las asociaciones fueron estadísticamente significativas.

**Colon, recto (4.10).** Dos estudios de cohortes y once de casos y controles examinaron los consumos de vitamina C y el riesgo de los cánceres de colon y recto. Uno de los dos estudios de cohortes encontró una asociación protectora. De los estudios de casos y controles de colon o de cáncer colorrectal combinados, tres mostraron asociaciones protectoras para la vitamina C, uno notificó un incremento del riesgo, y siete no encontraron ninguna asociación. Tres de ocho estudios de casos y controles de cáncer rectal que examinaron el consumo de vitamina C han observado resultados en el sentido protector, mientras que cuatro fueron nulos. Las pruebas de que la vitamina C disminuye el riesgo de cáncer colorrectal son aún insuficientes.

**Mama (4.11).** Los tres estudios de cohortes que examinaron el consumo de vitamina C en la dieta y el riesgo de cáncer de mama no indicaron que hubiese asociación. De los seis estudios de casos y controles que informaron sobre el consumo de vitamina C, dos hallaron asociaciones protectoras para consumos elevados y cuatro incrementos en el riesgo estadísticamente no significativos. En un análisis combinado de nueve estudios de casos y controles, se observó una asociación protectora estadísticamente significativa para el quintil más elevado de consumo. Dos estudios de supervivencia de cáncer de mama mostraron que las mujeres con consumos elevados de vitamina C tenían un riesgo inferior de morir de su cáncer. Se señaló que los casos tenían niveles significativamente superiores de vitamina C en los leucocitos y niveles no significativamente superiores de vitamina C en el plasma que los controles: estos hallazgos no son consistentes con un efecto protector de la vitamina C. En un estudio experimental, no se observó ningún efecto de la vitamina C sobre el crecimiento de tumores de mama trasplantados o inducidos químicamente. Las pruebas sobre un efecto protector de la vitamina C son aún insuficientes.

**Vejiga (4.18).** De seis estudios de casos y controles sobre el consumo de vitamina C y el riesgo de cáncer de vejiga, dos notificaron que había asociaciones protectoras; en uno de ellos, solo para mujeres, pero no para hombres. Los resultados de los otros cuatro estudios fueron esencialmente nulos. Un estudio de cohorte no mostró asociación. En estudios experimentales, se

ha demostrado que la vitamina C inhibe algunos, si no todos, los tumores de vejiga inducidos por carcinógenos. La vitamina C también inhibe la formación de nitrosaminas y actúa como antioxidante. Las pruebas para un efecto protector de la vitamina C y el riesgo de cáncer de vejiga son aún insuficientes.

Un estudio de cohorte sobre los niveles de antioxidantes en plasma, realizado en hombres suizos, mostró que los niveles basales de vitamina C eran alrededor de 10% inferiores ( $p < 0,01$ ) en los que murieron posteriormente por algún tipo de cáncer que en los que sobrevivieron (Stahelin y cols., 1991). En este estudio, las muestras de sangre se analizaron inmediatamente después de la recolección, evitando así el problema de la degradación durante el almacenamiento.

Se han sugerido varias vías biológicas para la vitamina C como mecanismos anticarcinogénicos. Primeramente, y quizás el más importante, la vitamina C es el antioxidante soluble en agua más abundante en el organismo y tiene la particularidad de que puede regenerarse cuando se oxida. A través de esta acción antioxidante, la vitamina C es capaz de desintoxicar carcinógenos y bloquear el daño al ADN. Se ha demostrado también que la vitamina C elimina y reduce los nitritos, lo que disminuye la disponibilidad de sustrato para la formación de compuestos *N*-nitroso, que son carcinogénicos en animales. Además, la vitamina C juega un papel en la síntesis de las proteínas del tejido conectivo, como el colágeno. En este aspecto, una deficiencia de vitamina C podría afectar a la integridad de las matrices intracelulares y tener así un efecto permisivo sobre el crecimiento del tumor, o inhibir el encapsulamiento tumoral. La vitamina C puede tener también efectos beneficiosos sobre la función inmune, lo cual puede elevar la vigilancia tumoral por parte de este sistema.

#### Pruebas de la inexistencia de relación

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
		Próstata	

**Próstata (4.15).** Dos estudios de cohortes y cinco de casos y controles no encontraron asociación entre el riesgo de cáncer de vejiga y el consumo de vitamina C. Un estudio de casos y controles observó un aumento del riesgo con consumos elevados tanto en hombres ancianos como en jóvenes. La vitamina C posiblemente no tenga relación con el riesgo de cáncer de próstata.

#### 5.6.3 FOLATOS . . . . .

Existe una pequeña cantidad de pruebas que sugieren que los folatos pueden afectar al riesgo de cáncer.

##### Pruebas de disminución del riesgo

**Colon, recto (4.10).** Un estudio de casos y controles y otro de cohorte encontraron que había disminución del riesgo de cáncer de colon asociada con consumos elevados de folatos; el estudio de casos y controles mostró también una asociación protectora para el cáncer rectal. En el Estudio de Seguimiento de los Profesionales de la Salud, se observó que el riesgo de adenoma colorrectal estaba asociado con consumos bajos de folatos y metionina. El mayor riesgo de cáncer colorrectal con consumos bajos de folatos y metionina parece exacerbarse con consumos elevados de alcohol. Las pruebas sugieren que las dietas con contenido elevado de folatos y metionina podrían disminuir el riesgo de cáncer de colon y recto, pero son insuficientes.

#### 5.6.4 RETINOL . . . . .

Debido a su papel en la diferenciación celular, hubo mucho interés en el papel del retinol en el cáncer humano. Una gran cantidad de estudios epidemiológicos han examinado la relación entre el consumo de vitamina A y el riesgo de cáncer. Muchos estudios no han distinguido entre el retinol y los carotenoides. Existe una cantidad considerable de pruebas acerca de la relación entre el retinol y el riesgo de cáncer de un número de localizaciones. Las pruebas de que el retinol no tiene relación con el cáncer son más fuertes para el melanoma de la piel.

##### Pruebas de disminución del riesgo

**Vejiga (4.18).** De los siete estudios de casos y controles que han examinado el riesgo de cáncer de vejiga y el consumo de retinol, cuatro no encontraron asociación, en dos disminuyó el riesgo y uno mostró un aumento no significativo del riesgo. Dos estudios prospectivos no encontraron asociación con los niveles séricos en los casos, con un tercer estudio de cohorte que mostró una asociación protectora. Estos datos algo inconsistentes sugieren que los niveles más elevados de retinol en la dieta podrían disminuir el riesgo de cáncer de vejiga, pero son insuficientes.



## Pruebas de la inexistencia de relación

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
	<b>Pulmón</b>		
	<b>Estómago</b>		
	<b>Mama</b>		
	<b>Cuello del útero</b>		

**Pulmón (4.5).** En dos estudios prospectivos sobre la vitamina A total y el riesgo de cáncer de pulmón, uno no encontró asociación y el otro mostró disminución del riesgo. Tres de los nueve estudios de casos y controles no encontraron asociación, y seis hallaron asociaciones protectoras de moderadas a fuertes globales, o bien de un subgrupo. Tres estudios de cohortes y once de casos y controles acerca del retinol o de la “vitamina A preformada” han mostrado resultados inconsistentes; seis no mostraron ninguna asociación estadísticamente significativa.

**Estómago (4.6).** Un estudio de cohorte y seis de siete estudios de casos y controles no notificaron que hubiese una relación estadísticamente significativa entre el consumo de retinol y el riesgo de cáncer de estómago. Los estudios de los niveles de retinol en suero y plasma tampoco mostraron relación. En un estudio ecológico, los niveles séricos de retinol no se correlacionaron con la mortalidad por cáncer de estómago.

**Mama (4.11).** Tres estudios de cohortes y un análisis combinado de siete estudios de casos y controles no han mostrado, virtualmente, relación entre el retinol de la dieta y el riesgo de cáncer de mama. En su mayoría, pueden descartarse los estudios en humanos sobre los niveles sanguíneos de retinol. En algunos estudios experimentales, se ha notificado que el retinol reduce la carcinogénesis de la mama.

**Cuello del útero (4.14).** Los nueve estudios de casos y controles que han informado sobre el consumo de retinol en la dieta no encontraron asociación con el riesgo de cáncer cervical. Siete estudios de casos y controles sobre el retinol en suero o plasma no mostraron ninguna asociación. Un estudio ecológico encontró una fuerte correlación inversa entre el consumo de vitamina A y la mortalidad por cáncer cervical. Cinco estudios de intervenciones clínicas observaron que el retinol aplicado tópicamente reducía la displasia del cuello uterino. El consumo elevado de retinol en la dieta posiblemente no tenga relación con el riesgo del cáncer cervical.

## 5.6.5 VITAMINA E . . . . .

Hay una pequeña cantidad de pruebas que sugieren que la vitamina E podría influir sobre el riesgo del cáncer.

## Pruebas de disminución del riesgo

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
		<b>Pulmón</b>	<b>Colon, recto</b>
		<b>Cuello del útero</b>	

**Pulmón (4.5).** Un estudio de cohorte no encontró diferencias en los niveles basales de consumo de vitamina E entre los individuos que posteriormente desarrollaron cáncer de pulmón y un grupo control seleccionado. Un estudio de casos y controles sobre la vitamina E en la dieta y el cáncer de pulmón observó una asociación protectora, en tanto otro no mostró ninguna asociación. En cuatro de seis poblaciones estudiadas se ha comprobado que los niveles séricos prediagnóstico de vitamina E eran inferiores en los individuos que posteriormente desarrollaron cáncer de pulmón que en los controles, y las diferencias fueron nulas en las poblaciones restantes. De cinco estudios de casos y controles de cáncer de pulmón que notificaron acerca de los niveles sanguíneos de vitamina E, cuatro observaron niveles más bajos entre los casos que entre los controles. Las dietas con alto contenido en vitamina E posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de pulmón.

**Cuello del útero (4.14).** Un estudio de cohorte y dos de tres estudios de casos y controles de cáncer cervical encontraron asociaciones protectoras con consumos elevados de vitamina E en la dieta. Un estudio serológico prospectivo y otro de casos y controles no notificaron ninguna asociación entre los niveles plasmáticos de vitamina E y el riesgo de cáncer cervical, en tanto tres de casos y controles hallaron asociaciones protectoras para niveles más altos. Estos estudios también señalaron una tendencia a encontrar concentraciones más bajas de vitamina E con grados más altos de lesión cervical. Las dietas ricas en vitamina E posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer cervical.

**Colon, recto (4.10).** Ninguno de los tres estudios de cohortes encontró asociación entre los cánceres de colon y colorrectal y el consumo de vitamina E. Similarmente, cinco estudios de casos y controles de cáncer de colon no mostraron ninguna asociación. Un análisis conjunto de cinco estudios prospectivos de los niveles séricos de  $\alpha$ -tocoferol y cáncer colorrectal notificaron que había una asociación protectora. Los resultados de siete estudios experimentales sobre la vitamina E y el cáncer de colon inducido químicamente han sido contradictorios. Las pruebas de que las dietas con alto contenido en vitamina E reducen el riesgo de cáncer colorrectal son relativamente nulas pero sugieren un riesgo inferior con consumos elevados.

**Una revisión realizada en 1992 sobre los niveles prediagnóstico de vitamina E en el suero exami-**

**nó el riesgo posterior de cáncer en diez localizaciones.** Comstock y cols. mostraron que en 19 de 30 informes, que incluían diez estudios de poblaciones, los casos tenían niveles algo inferiores que los controles, aunque solo en cuatro informes la diferencia entre casos y controles fue mayor del 10%. Para esta revisión se seleccionaron específicamente los resultados que no habían sido ajustados en función de los niveles de lípidos en sangre. En una revisión de 1991 sobre el mismo tópico, Knekt notificó que 16 estudios anidados de casos y controles de cáncer en diversas localizaciones mostraron un promedio general de 3% inferior de los niveles de vitamina E en el suero para los casos que para los controles. (Estos estudios se incluyeron también en la revisión de Comstock y cols., 1992.)

En un estudio de los niveles de antioxidantes en el plasma de una cohorte de hombres suizos (incluido también en la revisión de Comstock) se demostró que los niveles de vitamina E, ajustados en función de los niveles de colesterol y triglicéridos en el suero, no fueron

diferentes entre los individuos que murieron posteriormente por algún tipo de cáncer y los que sobrevivieron sin cáncer (Stahelin y cols., 1991). Una característica positiva de este estudio es que las muestras de sangre se analizaron inmediatamente después de la recolección, evitando así las limitaciones que produce la degradación durante el almacenamiento.

Luego del descubrimiento de la vitamina E en 1922, los primeros estudios experimentales en los que se investigaron cánceres inducidos químicamente se llevaron a cabo en las décadas de 1930 y 1940; estos estudios produjeron resultados inconsistentes y contradictorios (véase Knekt, 1991).

La principal función de la vitamina E es como antioxidante intracelular; es el antioxidante más importante encontrado dentro de las membranas lipídicas del cuerpo. Como tal, protege a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares de la oxidación al eliminar los radicales de oxígeno y terminar las reacciones en cadena de los radicales libres. La oxidación lleva a la producción de malondialdehído, que posiblemente es mutagénico, y de radicales libres, que pueden inducir el daño del ADN, las membranas celulares, etc. Luego de la interacción con los radicales libres, la forma activa de la vitamina E puede regenerarse por el glutatión reducido, ubiquinol, o posiblemente por la vitamina C.

Otro mecanismo potencial comprende la capacidad de la vitamina E de mantener al selenio y los carotenoides en estado reducido, elevando así su poder antioxidante. Además, se ha comprobado que la vitamina E inhibe la formación de nitrosaminas, las que posiblemente aumenten el riesgo de cáncer de estómago (véase el capítulo 4.6). Sin embargo, como se ve más adelante, parece no haber relación entre la vitamina E y el cáncer de estómago.

#### Pruebas de la inexistencia de relación

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
		Estómago	
		Mama	

**Estómago (4.6).** De dos estudios prospectivos que examinaron la relación entre el consumo de vitamina E y el cáncer de estómago, uno no encontró ninguna relación significativa y el otro halló disminución del riesgo (estadísticamente no significativa). De los seis estudios de casos y controles, dos mostraron asociaciones protectoras para consumos elevados, los otros cuatro no encontraron asociación. Ninguno de los dos estudios prospectivos sobre las concentraciones de vitamina E en plasma y el cáncer de estómago observaron

#### RECUADRO 5.6.4 DEFICIENCIAS MÚLTIPLES DE VITAMINAS Y MINERALES Y CÁNCER

Las dietas "pobres" o "deficientes" consumidas por las poblaciones de algunas regiones del mundo en desarrollo están constituidas, fundamentalmente, por un alimento básico feculento, que a menudo no es una buena fuente de nutrientes, y que correspondientemente es deficiente en muchos micronutrientes, entre los que se incluyen las vitaminas B, el hierro, el yodo, varios microelementos, antioxidantes y otros microconstituyentes bioactivos (véase el capítulo 5.2).

El panel ha acordado que los datos que muestran una relación entre la deficiencia de un grupo de microconstituyentes y el riesgo elevado de cáncer revelan, no necesariamente, un papel específico para los constituyentes que son objeto de ese estudio, y que solo indican que el riesgo de cáncer puede aumentar por una deficiencia de dicha combinación de microconstituyentes protectores, algunas relativamente bien conocidas, otras aún poco conocidas o desconocidas.

Este enfoque implica que las investigaciones futuras deben tratar de estudiar menos a los microconstituyentes específicos aislados o en combinación, y preocuparse más por el equilibrio relativo de los alimentos y las bebidas y la amplia variedad de nutrientes en dichas dietas.

La mayoría de los estudios que muestran asociación entre las deficiencias múltiples y el aumento del riesgo de cáncer comprenden los cánceres del tracto aerodigestivo superior, particularmente el cáncer de esófago. Los resultados de los estudios de casos y controles son pocos e inconsistentes (Ziegler y cols., 1981; Brown y cols., 1988; Graham y cols., 1990; Hu y cols., 1994; Thurnham y cols., 1982; van Rensburg y cols., 1983). Los resultados de los ensayos de intervención realizados en regiones de alto riesgo (China y Uzbekistán) no son totalmente claros y han tendido a no encontrar efectos del uso de suplementos con micronutrientes no antioxidantes (Munoz y cols., 1985; Blot y cols., 1993; Li y cols., 1993; Zaridze y Evstifeeva, 1993).

Es posible que la riboflavina y el zinc tengan papeles específicos. Se ha observado que la proliferación celular aumenta en caso de deficiencia de riboflavina y zinc, lo que puede elevar la carcinogenicidad de las nitrosaminas (Craddock, 1992).

niveles significativamente inferiores entre los casos y los no casos. Los estudios experimentales han mostrado que la vitamina E puede inhibir la carcinogénesis del estómago anterior en ratas. Se ha comprobado que los hombres (pero no las mujeres) con displasia gástrica tienen niveles de vitamina E en el suero inferiores que los controles sanos. Estas pruebas tomadas en conjunto sugieren que las dietas ricas en vitamina E posiblemente no tengan relación con el cáncer de estómago.

**Mama (4.11).** Ninguno de los tres estudios de cohortes o de los cinco de casos y controles de vitamina E de la dieta y el riesgo de cáncer de mama han encontrado una asociación estadísticamente significativa. Los estudios de los niveles de vitamina E en sangre han producido resultados variados, probablemente a causa de las limitaciones metodológicas. Los estudios experimentales han mostrado tanto efectos protectores como que no hay asociación.