

Anal. Real Acad. Nac. Farm., 2005, 71: 609-633

Revisión

¿Una alimentación sana puede prevenir el cáncer? *

CONSUELO BOTICARIO BOTICARIO
*Académica Correspondiente de la Real Academia
Nacional de Farmacia*

RESUMEN

El cáncer es una enfermedad tan antigua como la vida en nuestro planeta. Prueba de ello son los tumores encontrados en los huesos de fósiles de dinosaurios o en las momias humanas de Perú y Egipto. Documentos que datan del 2000 al 1500 a.C. como el Ramayana de la India o el Papiro de Egipto Ebers, hacen referencia a este padecimiento. Su nombre, cáncer, se inspiró en la observación de los tumores de mama que al crecer toman la forma de un cangrejo (Galeno, 131-203 d.C., en su tratado *Definitionis Medicae*). Podemos decir que desde el inicio de la vida en nuestro planeta los seres vivos se han expuesto a agentes ambientales físicos, químicos y biológicos potencialmente cancerígenos a los que se suman hoy en día algunos productos industriales sintéticos capaces de generar cáncer.

¿ES EL CÁNCER UNO O MÚLTIPLES PADECIMIENTOS?

El cáncer engloba una gran variedad de padecimientos que tienen como denominador común la proliferación celular incontrolada. Partiendo del análisis de estudios epidemiológicos realizados en EE.UU., se ha llegado a la conclusión de que más del 80 por 100 de las muertes por cáncer pueden ser atribuidas a factores ambientales. Entre ellos destaca el tabaco con un 33 por 100, el alcohol un 3 por 100, y la alimentación otro 33 por 100. Se puede afirmar que el cáncer es una enfermedad que podría prevenirse con medidas relacionadas con estos factores.

* Revisión realizada con motivo de la Toma de Posesión como Académica Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, día 18 de marzo de 2004.

Para profundizar en el conocimiento científico sobre las relaciones entre la dieta y el cáncer se requieren amplios estudios epidemiológicos combinados con importantes estudios de laboratorio, incluyendo marcadores bioquímicos y de susceptibilidad genética. La dieta adecuada unida al ejercicio físico, los controles periódicos y los hábitos saludables de vida pueden tener una gran importancia preventiva, si bien en el caso del cáncer de pulmón, la prioridad es el abandono del tabaco. Hay que tener en cuenta que la ingesta conlleva la interacción de sus componentes entre sí y con otros factores genéticos y ambientales. La complejidad de la interacción entre componentes dietéticos y el metabolismo de los mismos ha de tenerse en cuenta en el abordaje analítico de los resultados de los estudios sobre dieta y cáncer.

Son muchos los tipos de cáncer que parecen estrechamente relacionados con la alimentación de cada día; aunque no es el único factor causal a tener en cuenta, sí es realmente importante.

Palabras clave: Nutrición.—Prevención.—Cáncer.

SUMMARY

Can a healthy diet prevent cancer?

Cancer is an illness as old as life on our planet. Proof of this statement are the tumours found in the bones of dinosaur fossils or in the human mummies of Peru and Egypt. Documents dating from 2,000 to 1,500 BC like the Ramayana from India or the Papiro from Egypt Ebers, refer to this illness. It's name cancer, was inspired by the observing of breast tumours, which as they grow take on the shape of a crab (Galeno, 131-203 AC in his treatise *Definitions Medicae*). It can be said that from the beginning of life on our planet human beings have been exposed to physical, chemical and biological agents which are potentially cancerigenous to which nowadays we can add some other synthetic products capable of causing cancer.

IS CANCER ONE OR MANY ILLNESSES?

Cancer involves a great variety of illnesses with a common factor: the uncontrolled development of cells. Starting from the analysis of epidemiological studies done in the USA we have reached the conclusion that more than 80 por 100 of deaths caused by cancer are related to environmental factors. Among them smoking stands out with 33%, followed by alcohol with 3% and diet 33%. It can be said that cancer is an illness which could be prevented by taking measures related to these factors. To study in depth scientific knowledge about the way diet and cancer are related would require extensive epidemiological studies together with important laboratory studies including biochemical markers and genetic susceptibilities. A suitable diet combined with physical exercise, periodic controls

an a healthy life style could be of great preventive importance, and in the case of lung cancer, the priority is, of course, giving up smoking. It must be taken into account that ingestion involves the interaction of its components and other genetic and environmental factors. The complexity of the interaction between dietetic components and their metabolism must be taken into account when analysing the results of the studies on diet and cancer.

There are many kinds of cancer which seem to be closely related to the day-to-day diet. Although it is not the only causal factor to be borne in mind, it is, of course, of prime importance.

Key words: Nutrition.—Prevention.—Cancer.

¿UNA ALIMENTACIÓN SANA PUEDE PREVENIR EL CÁNCER?

El cáncer es una enfermedad tan antigua como es la vida en nuestro planeta. Prueba de ello son los tumores encontrados en los huesos de fósiles de dinosaurios o en las momias humanas descubiertas en Perú y Egipto. Documentos que datan del 2000 al 1500 a.C., como el Ramayana de la India o el Papiro de Egipto, hacen referencia a este padecimiento. Su nombre, cáncer, se inspiró en la observación de los tumores de mama que al crecer toman la forma de un cangrejo.

Sabemos que el cáncer puede ser ocasionado por agentes físicos, químicos y biológicos; algunos de ellos han acompañado al ser humano desde que apareció en el planeta, como la luz ultravioleta solar o las radiaciones ionizantes naturales. Otros han sido generados por nuestras propias actividades domésticas, tal como sucede con los hidrocarburos policíclicos liberados al calentar o cocinar con fuego de leña o carbón. Algunos vegetales, que son nuestra fuente de sustento, nos exponen a plaguicidas naturales cancerígenos (estragol y safrol), o bien otros compuestos inductores de cáncer como las aflatoxinas, que producen mohos que los contaminan.

Los seres humanos nos exponemos hoy en día a un sinnúmero de productos industriales sintéticos que se han añadido a los de origen natural y que consumimos en forma de aditivos de alimentos. También el ambiente está contaminado de plaguicidas y fertilizantes.

Podemos decir que desde el inicio de la vida del hombre en nuestro planeta los seres vivos se han expuesto a agentes ambienta-

les físicos, químicos y biológicos potencialmente cancerígenos a los que se suman hoy en día algunos productos industriales sintéticos capaces de generar cáncer.

El posible origen ambiental del cáncer fue sugerido, hace ya más de 200 años, por unos estudios realizados en Inglaterra en desholliadores, en los que se descubrió una forma rara de tumor que se asoció con el contacto continuo durante años con el hollín.

Por otra parte, múltiples observaciones desde hace más de 100 años, dan cuenta de una posible relación del cáncer con trastornos hereditarios.

¿ES EL CÁNCER UNO O MÚLTIPLES PADECIMIENTOS?

Bajo la palabra cáncer se engloban distintas enfermedades que varían en sus manifestaciones clínicas y en su respuesta a las medidas terapéuticas, pero que comparten mecanismos desencadenantes comunes.

El cáncer engloba una gran variedad de padecimientos que tienen como denominador común la proliferación celular incontrolada.

Se han descrito más de 100 formas distintas de cáncer. Los más frecuentes son los llamados carcinomas, que constituyen cerca del 90 por 100 de los cánceres y que se generan en los epitelios. Por lo general, estos tumores ocurren en edad avanzada y pueden incrementarse hasta 1.000 veces entre los veinte y los sesenta años. Entre ellos los más comunes son los que afectan al pulmón, al intestino grueso, al cuello uterino y a las mamas. Las leucemias y linfomas se producen a partir de las células formadoras de la sangre que residen en la médula ósea y en los tejidos linfáticos y aunque son menos frecuentes que los carcinomas causan un mayor impacto social y económico, pues afectan a niños y jóvenes, reduciendo su esperanza de vida y productividad.

El incremento de la esperanza de vida hace que un mayor número de individuos pueda manifestar esta enfermedad. El cáncer es hoy día una de las cinco primeras causas de defunción en países desa-

rrollados y se calcula que cada año mueren en el mundo cerca de 4.300.000 personas a causa de esta enfermedad.

Sin embargo, se ha observado que las formas predominantes de cáncer varían de un país a otro. Así por ejemplo, en EE.UU. los tipos más comunes de cáncer son los de pulmón, intestino grueso y mama, en tanto que en Méjico predominan en los hombres las leucemias, linfomas, los cánceres de próstata, pulmón y estómago, y en la mujer el cáncer de cuello uterino y de mamas.

Prácticamente en todos los países el cáncer de pulmón tiende a aumentar, mientras que el de estómago parece disminuir.

Los tumores cancerosos constituyen agrupaciones de células que adquieren un comportamiento anormal de la capacidad de dividirse y dejan de respetar las reglas del organismo para lograr un desarrollo armonioso del cuerpo humano.

El cambio de una célula normal a una cancerosa no parece tener lugar en un solo paso, sino que, al contrario, se produce por etapas. Al principio esas alteraciones se conocen como metaplasias y displasias. Sin embargo, el crecimiento de esas células alteradas puede acentuarse y dar lugar a un tumor localizado, que si no invade a los tejidos vecinos se considera benigno. Si por el contrario esas células traen consigo una proliferación ilimitada que se extiende hacia los tejidos aledaños dan lugar a los tumores malignos o cancerosos y además, si esas células hacen que se desprendan otras que viajan a través del torrente sanguíneo para ir a anidarse a otros órganos forman nuevos tumores o metástasis.

El crecimiento en etapas de los tumores cancerosos ofrece la oportunidad de poder, en un momento, interferir en su crecimiento, aliviando a los pacientes y evitando su muerte. De ahí la importancia de la medicina preventiva, como efectuar por lo menos una mamografía en mujeres cada tres años, o autoexaminarse para detectar oportunamente pequeños nódulos. En la actualidad se calcula que el 50 por 100 de los pacientes con cáncer que reciben tratamiento adecuado en las etapas iniciales terminan curándose.

Partiendo del análisis de resultados de estudios epidemiológicos realizados en EE.UU., se ha llegado a la conclusión de que más del 80 por 100 de las muertes por cáncer pueden ser atribuidas a facto-

res ambientales. Entre ellos destaca el tabaco, al que se le atribuyen aproximadamente un 33 por 100 de las muertes, al alcohol un 3 por 100, y a la alimentación otro 33 por 100.

A la vista de ello se puede afirmar que el cáncer es una enfermedad que podría ser previsible con medidas relacionadas con estos factores.

La primera evidencia sobre la relación alimentación y cáncer proviene de estudios experimentales en animales realizados en la década de los cuarenta. Más tarde se realizaron numerosos estudios ecológicos y de migraciones humanas que mostraron que la incidencia y la mortalidad del cáncer de mama, colorrectal y próstata están correlacionados positivamente con los alimentos más típicamente consumidos en las sociedades occidentales, como las grasas de origen animal y los azúcares refinados, y negativamente con el consumo de alimentos vegetales como legumbres, cereales y fibra vegetal.

Sin embargo, hasta épocas más recientes no ha habido evidencias científicas como, por ejemplo, la realización de estudios randomizados, donde se ha comprobado que en una segunda generación, los japoneses emigrados a EE.UU. desarrollaban cáncer de colon tras cambiar el tipo de alimentación.

A finales de los años sesenta se empezó a disponer de los datos de registros de cáncer de base poblacional y de estudios epidemiológicos analíticos que confirmaron las grandes variaciones que había en la incidencia de cánceres claramente asociados con carcinógenos ambientales y factores relacionados con hábitos y estilos de vida, como el caso de los cánceres de pulmón, hígado y vejiga. La variación en la incidencia de dichos tumores podría, en parte, ser explicada por la variación en la exposición al tabaco, alcohol, agentes biológicos como el virus de la Hepatitis B o algunos cancerígenos ocupacionales. En cambio para otros tumores como los de mama, próstata, endometrio, colon, recto, y hasta cierto punto, el cáncer de estomago, no se ha identificado nunca una relación clara con carcinógenos biológicos, físicos y químicos. Las evidencias científicas indican que estos tumores pueden estar relacionados con la dieta y con otros factores metabólicos, antropométricos y hormonales.

Varias comisiones cualificadas de expertos internacionales han revisado las evidencias acumuladas sobre la relación de la **dieta con el cáncer** y en sus respectivos informes llegaron a las mismas conclusiones. Respecto a la composición de la dieta concuerdan en que la asociación más claramente establecida es la existente entre el alto consumo de vegetales y frutas y la reducción del riesgo de varios cánceres, especialmente del aparato digestivo y respiratorio (cánceres de boca, faringe, laringe, esófago, estómago y pulmón). También un menor riesgo de cáncer colorrectal se asocia al elevado consumo de vegetales, aunque la relación no es tan clara en el caso de frutas.

La lista de alimentos que han sido claramente identificados como asociados a un incremento del riesgo de cáncer es más reducida; se limita al alcohol, que incrementa el de cáncer de boca, faringe, laringe, esófago e hígado, y al pescado salado que aumenta el riesgo de cáncer de nasofaringe. Además el consumo frecuente de carnes rojas se asocia con un incremento del riesgo de cáncer colorrectal, mientras que una dieta rica en sal aumenta el riesgo de cáncer de estómago.

En cuanto al efecto protector de frutas y verduras y el de otros factores alimentarios, dichos informes coinciden en un punto importante y es su beneficio para algunos tipos de cánceres. Basados en estudios epidemiológicos se deducen dos conclusiones principales:

En primer lugar no existen suficientes bases científicas que justifiquen, en general, la utilización de suplementos vitamínicos para la prevención del cáncer, aunque dichos suplementos contengan una amplia y variada combinación de vitaminas y minerales abundantes en vegetales y frutas.

En segundo lugar es necesario investigar con detenimiento los mecanismos biológicos y la relación entre los vegetales, frutas y otros alimentos y el proceso de cancerogénesis.

Actualmente existe un interés creciente por conocer la reacción entre el riesgo de cáncer y las características antropométricas como el índice de la masa corporal (IMC) y la actividad física.

En varias investigaciones se ha observado que un índice de masa corporal elevado aumenta el riesgo de cánceres, como pueden ser los de mama en mujeres post menopáusicas.

Para profundizar en el conocimiento científico sobre las relaciones entre la dieta y el cáncer se requieren amplios estudios epidemiológicos combinados con importantes estudios de laboratorio, incluyendo marcadores bioquímicos y de susceptibilidad genética. Esta elección hizo la Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer cuando decidió dar prioridad, en lo que se refiere a la investigación sobre el cáncer y nutrición, al desarrollo de estudios prospectivos con muestras de sangre recogidas en personas sanas.

El estudio prospectivo europeo sobre dieta, cáncer y salud (EPIC) se inició en 1993 con la recogida de muestras de sangre en 22 centros de nueve países: Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Holanda, España, Suecia y el Reino Unido.

En España se realiza con la participación de la Consejería de Sanidad y Servicios Sociales del Principado de Asturias, la Delegación de Salud de Guipúzcoa del Gobierno Vasco, la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia, el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra y la Escuela Andaluza de Salud Pública de Granada.

El estudio ha sido promovido y es parcialmente financiado por el Programa de Europa contra el Cáncer de la Unión Europea.

El estudio prospectivo sobre dieta, cáncer y salud fue diseñado con el doble objetivo de mejorar el conocimiento científico sobre factores nutricionales implicados en el desarrollo del cáncer y como consecuencia poder aportar las bases científicas para intervenciones de salud pública dirigidas a promover una dieta y estilos de vida saludables.

Una de sus grandes ventajas es el amplio rango de variabilidad de consumo como consecuencia de las grandes diferencias todavía observadas entre la dieta mediterránea de Grecia, el sur de Italia y España, y los patrones dietéticos del norte de Europa.

Entre 1990 y 1993 se desarrolló la fase piloto del proyecto, en la que se realizaron una serie de estudios sobre los métodos para evaluar la dieta y la recogida de datos del cuestionario y de las muestras de sangre. Dichos estudios aportaron una valiosa información para la elaboración del protocolo final. A partir de ellos se adoptaron tres métodos distintos de medición de la dieta mejor adaptados a la realidad de cada país.

- Cuestionarios dietéticos autoadministrados, con datos sobre 350 ítems de alimentos por país. Este método fue utilizado por siete países.
- Cuestionarios dietéticos mediante entrevistas, muy similares en contenidos a los anteriores e introducidos directamente en formatos informatizados. Este método se utilizó en los cinco centros de España mediante un programa informático específicamente diseñado «NUTRIDIET».
- Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos combinados con un registro del consumo de una semana. Este método se utilizó en los centros ingleses.

Entre 1992 y 1998 se realizó la fase de reclutamiento. Los participantes del estudio son personas sanas de ambos sexos provenientes de diversos orígenes sociales según los países: población general, donantes de sangre, afiliados a mutuas, etc. Las personas seleccionadas fueron invitadas por cartas a participar en el estudio. Firmaron un documento manifestando su consentimiento y completaron los cuestionarios de dietas y otros factores no alimentarios (hábitos personales, estilos de vida, antecedentes médicos y quirúrgicos). En algunos centros, como en España, esta información se obtuvo mediante entrevistas personales. Finalmente se invitaba a los participantes a acudir al Centro de estudios prospectivos sobre dieta, cáncer y salud, para la extracción de sangre, obtención de medidas antropométricas (estatura, peso, talla sentado, diámetros de cintura y cadera) y revisar y completar los cuestionarios si era necesario.

Ha sido el estudio de este tipo más amplio realizado en el mundo, pues los participantes en total fueron 482.948, de los que se dispone de 377.348 muestras de sangre para futuros análisis de laboratorio. La información de la dieta mediante el recuerdo de 24 horas se obtuvo en una submuestra de 35.955, que corresponde aproximadamente al 8 por 100 del total. Los participantes en este estudio han sido además contactados a los 3-4 años después de la inclusión en el mismo, con el objeto de recabar información sobre algunos cambios en hábitos y estilos de vida, de los que se sabe que están fuertemente relacionados con el riesgo de cáncer, como son: hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, actividad física, peso,

historia reproductiva, consumo hormonal y aparición de nuevas patologías.

El objetivo principal del seguimiento era la identificación de nuevos casos de cáncer entre los componentes de la cohorte. En 1996 se creó un grupo de trabajo que preparó un detallado protocolo para la recolección y estandarización de los datos clínicos y anatómo-patológicos, para cada localización tumoral. La identificación de los nuevos casos de cáncer se basa principalmente en los registros de tumores en seis de los países participantes (Dinamarca, Italia, Holanda, España, Suecia y Reino Unido), donde el estudio se desarrolla en áreas cubiertas por registros de base poblacional. En los otros tres países (Francia, Alemania y Grecia) se basa en una combinación de métodos que incluye la revisión de datos de seguros médicos, registros de anatomía patológica, así como un seguimiento activo de los propios objetos del estudio o de sus parientes y conocidos. También se recoge la causa de la muerte, bien a partir del registro de tumores o de los registros nacionales de mortalidad. Basándose en los datos de incidencia publicados a partir de los registros, se prevé que aparezcan aproximadamente 22.000 casos de cáncer en la cohorte (EPIC) después de 10 años de seguimiento.

Los primeros resultados de los tumores más frecuentes se consiguieron entre 2001 y 2003. Y fueron, en los hombres, el cáncer de pulmón, colorrectal, próstata, vejiga urinaria, estómago, páncreas, laringe y riñón; en las mujeres fueron los cánceres de mama, colorrectal, útero, pulmón, ovario y páncreas.

Los estudios epidemiológicos sobre cáncer y nutrición han aportado sólidas pruebas de que algunos patrones dietéticos, características antropométricas y actividad física, juegan un importante papel en la etiología de algunos de los cánceres más frecuentes.

La dieta ha cambiado sustancialmente a través de los siglos y sigue cambiando a causa de factores económicos y culturales. Un mejor conocimiento de los alimentos que pueden reducir el riesgo de cáncer podría ayudar a orientar cambios futuros con el propósito de reducir esta enfermedad. Actualmente las recomendaciones de salud pública promueven el alto consumo de frutas y verduras y aconsejan moderación en el consumo de alcohol, carne, y de alimentos ricos en sal.

De acuerdo con el Comité sobre Dieta, Nutrición y Cáncer del Consejo Nacional de Investigaciones de EE.UU., existen pruebas epidemiológicas suficientes como para afirmar que el consumo de ciertos vegetales, en especial los ricos en carotenos, como la zanahoria, la col, el brócoli, la coliflor y la col de Bruselas, permite una reducción en la incidencia de cánceres en algunos lugares del planeta.

El hecho de que la dieta y los factores relacionados con la misma puedan estar implicados en la etiología y prevención de algunos cánceres, ha sido y sigue siendo tema de candente actualidad. Basándonos en los datos más recientes que indican como valor medio que alrededor de un 32 por 100 de las muertes por cáncer son debidas al tipo de dieta (Willet, 1995), en este sentido y apuntando una de las perspectivas pragmáticas del tema, Potter (1997) estima que si se produjera un incremento promedio de 2,5 veces en la ingesta de frutas y verduras en el mundo, podría llegar a prevenir hasta un 30 por 100 en total de cánceres de pulmón, de órganos gastrointestinales y de cuello de útero.

¿En qué momento puede intervenir un alimento y frenar la enfermedad?

El desarrollo de un tumor maligno comienza por alteración (mutación) en el ADN celular (iniciación), con el crecimiento incontrolado de la célula dañada (promoción) y su capacidad para invadir tejidos (progresión).

Paso 1. INICIACIÓN

El oxígeno que respiramos produce radicales libres de oxígeno, que pueden dañar la molécula de ADN. Los antioxidantes como los polifenoles que abundan en el té verde o el licopeno en los tomates, son sustancias que ayudan a neutralizar los radicales libres de oxígeno. Las vitaminas C, E y los betacarotenos son también poderosos antioxidantes.

Peligro exterior. Muchos agentes que causan cáncer ingresan en el organismo como sustancias potencialmente cancerígenas, que se

metabolizan en el hígado por los enzimas de la fase 1 y se convierten en cancerígenas con capacidad potencial de lesionar al ADN. El ajo, por ejemplo, contiene sulfuro de alilo, que ayuda a limitar la producción de las enzimas que se han mencionado en la fase 1.

Paso 2. PROMOCIÓN O AVANCE

Fallo defensivo. Si no funcionan las primeras defensas y una célula sufre los cambios y se convierte en cancerígena, el organismo procura que dichas células no se dividan. Los ácidos grasos, tipo Omega 6, potencian la división celular. Estos ácidos grasos están en el aceite de maíz o en el azafrán. Mientras que los ácidos grasos Omega 3 del pescado actúan impidiendo la división.

Los tejidos reproductores son particularmente sensibles al cáncer. Pueden dividirse rápidamente cuando sobre ellos actúan las hormonas sexuales. Los estrógenos, por ejemplo, provocan el rápido crecimiento de las células del pecho y del útero. Los productos derivados de la soja tienen isoflavonas (fitoestrógenos), que actúan de forma parecida a los estrógenos, pero sin su potente acción.

Paso 3. PROGRESIÓN

Invasión. Si todas las defensas faltan y una célula se transforma en tumoral, la cuestión clave es si invadirá los tejidos cercanos construyendo un sistema de irrigación sanguínea por alimentarse. Las células tumorales liberan unas sustancias que son factores de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, un proceso llamado angiogénesis.

Unas sustancias llamadas inhibidores CO X-2 como el resveratrol en las uvas rojas y la curcumina en la batata podrían suprimir la producción de los tumores al impedir la angiogénesis.

La dieta adecuada unida al ejercicio físico, los controles periódicos y los hábitos saludables de vida pueden tener una gran importancia preventiva, si bien en el caso del cáncer de pulmón, la prioridad es el abandono del tabaco.

Entre los medios para prevenir el cáncer de colon, 180.000 casos en Europa cada año, incluyen la ingesta de fibra y calcio.

Para el cáncer de próstata, 87.000, los estudios apuntan a que el licopeno presente en los tomates pueden reducir el riesgo de padecerlo. Para el cáncer de mama —180.000—, los especialistas recomiendan bajar los niveles de calorías, productos y grasas animales.

Antes de adentrarnos en las evidencias actuales sobre dieta y cáncer, hay que mencionar la limitación y la complejidad que supone el estudio de la dieta humana en sí misma. Los alimentos que consumimos cada día contienen cientos de sustancias químicas específicas, algunas todavía poco caracterizadas desde un punto de vista bioquímico, mientras que otras sólo están descritas de forma imprecisa.

Paralelamente, hay que tener en cuenta que la ingesta conlleva la interacción de sus componentes entre sí y con otros factores genéticos y ambientales. La complejidad de la interacción entre componentes dietéticos y el metabolismo de los mismos ha de tenerse en cuenta en el abordaje analítico de los resultados de los estudios sobre dieta y cáncer.

Desde un punto de vista pragmático, para reducir la incidencia de aquellos tumores relacionados con la dieta sería recomendable lo siguiente:

- Incrementar el consumo de frutas y verduras hasta al menos cinco porciones al día. Este factor aparece de una manera consistente como protector frente a la mayoría de los tumores, en particular, para el cáncer de colon y para el cáncer gástrico.
- Aumentar el consumo de cereales no procesados como fuente de polisacáridos no refinados.
- Disminuir el consumo de carne, especialmente las rojas y procesadas. El consumo de este tipo de alimentos está relacionado con cáncer intestinal, mama, próstata y páncreas. La World Cancer Research Fund recomienda, si se desea comer carne roja, que la ingesta de ésta no supere el 10 por 100 de las calorías ingeridas.

- Intentar evitar la obesidad. Sin llegar al extremo contrario hay que recordar que en la mujer la obesidad está relacionada con cáncer endometrial y de mama de mujeres post menopáusicas, y en el varón, con el cáncer intestinal. El peso corporal deberá mantenerse siempre en el rango de lo saludable.
- Tratar de evitar o reducir el consumo de alcohol, factor de riesgo para cánceres gastrointestinales, hepáticos y de mama. Las recomendaciones de consumo son no más de dos copas/día para las mujeres y tres para los varones.
- Reducir el consumo de alimentos salazonados y ahumados.
- Abstenerse de suplementos vitamínicos innecesarios.

Todas estas recomendaciones dietéticas deberán ir acompañadas de unos hábitos de vida saludables relacionados directamente con la aparición o no de diversos cánceres. El hábito del tabaco, la vida sedentaria, la exposición prolongada al sol sin control y padecer hepatitis B y C, son quizá los factores ambientales mejor conocidos, cuyo control, junto con una dieta saludable, podría hacer que la reducción del cáncer en generaciones futuras sea una realidad.

La sobrenutrición ha sido considerada como un factor de riesgo de cáncer desde hace más de 100 años. Destaca en particular un estudio epidemiológico reciente efectuado en 750.000 personas durante 13 años en EE.UU., que mostró cómo la sobrenutrición influye en el cáncer en varios sitios, menos en el pulmón. La obesidad juega un papel importante sobre todo en el cáncer de endometrio, de vesícula, etc. Existe también una relación entre el cáncer de endometrio y una exposición excesiva a estrógenos y resulta interesante saber que en las mujeres después de la menopausia, éstos se producen a partir de hormonas renales en el tejido adiposo, el cual se ve aumentado con la sobrenutrición.

De todos los elementos de la alimentación asociados epidemiológicamente con el cáncer, las grasas son las que más han sido estudiadas y de las que más pruebas se tienen de una asociación directa con esta enfermedad.

También existen pruebas de que el consumo excesivo de café tiene relación con el cáncer de vejiga y páncreas, pero mientras que

para el de vejiga no existen pruebas contundentes sobre una asociación entre la cantidad de café ingerido y el riesgo de padecer esos tumores, para el cáncer de páncreas sí se tienen.

Otra fuente adicional de riesgo asociada con la alimentación es la posible formación de nitrosaminas cancerígenas a partir de la interacción de los nitritos con las aminas que se hallan presentes en los alimentos. Los nitritos y nitratos están ampliamente distribuidos en los alimentos en concentraciones variables. Los vegetales y los embutidos con nitritos son los que más aportan esta sustancia. Se calcula que en EE.UU. un individuo consume alrededor de 75 mg de nitratos diariamente, que pueden ser convertidos en nitritos por bacterias presentes en la boca. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que junto con los nitritos y aminas pueden consumirse alimentos con sustancias que impiden la formación de nitrosaminas, como la vitamina C, o bien que la favorecen, como los fenoles.

En regiones del mundo donde se da con una elevada frecuencia el cáncer gastrointestinal se ha comprobado una elevada ingesta de nitritos y nitratos en el agua y alimentos. Se han publicado estudios epidemiológicos que sugieren una posible asociación entre el consumo de esas sustancias y una alta incidencia en cáncer gástrico y de esófago, en Colombia, Chile, Japón, Irán y EE.UU.

La contaminación de alimentos con hongos que producen toxinas (micotoxinas) capaces de inducir cáncer constituyen un riesgo en algunos países cálidos y húmedos de África, Asia y Centroamérica. Desde 1965 llama la atención la existencia de una elevada frecuencia de cáncer primario de hígado en países de África en los que se detectó el consumo de alimentos contaminados con el moho *Aspergillus flavus* (aflatoxinas).

De todo ello se deduce que la contaminación de alimentos con toxinas naturales capaces de inducir al cáncer puede evitarse con un almacenamiento adecuado y preservación de los mismos. A la vez debe reducirse al máximo el consumo de alimentos ricos en nitritos. Por el contrario, juegan un papel protector con relación al cáncer ciertos tipos de alimentos. Entre estos agentes se pueden citar algunas fibras vegetales, vitaminas y minerales. Las fibras contribuyen a dar volumen a los alimentos vegetales entre los que están las legum-

bres, las frutas y los cereales. En los países desarrollados se consumen menos alimentos fibrosos y más alimentos procesados.

Se ha observado que ciertos padecimientos intestinales comunes en países desarrollados son raros en las áreas rurales de África y la India, donde se consumen alimentos no procesados. Por ello se puede afirmar que el consumo de ciertos vegetales, en especial los ricos en carotenos como las zanahorias, la col, el brócoli, la coliflor y la col de Bruselas permiten una reducción en la incidencia de cánceres.

Toda la fibra dietética es de origen vegetal y está formada por un conjunto heterogéneo de componentes: celulosa, hemicelulosa, pectinas, gomas y ligninas, que suelen ser resistentes a la digestión por parte de los enzimas humanos. También puede clasificarse en solubles e insolubles. Sus principales acciones son retrasar el vaciado gástrico, ralentizar la absorción de glucosa, reducir los niveles de colesterol y el tiempo de tránsito intestinal y aumentar el volumen de las heces. El aumento del contenido de fibra en la dieta parece tener un importante efecto protector fundamentalmente frente al cáncer de colon y de mama. Parece ser útil también frente a los cánceres de boca, faringe, esófago, estómago, endometrio y ovario.

Los mecanismos a través de los que puede actuar esta forma tan beneficiosa de la fibra dietética son varios:

- Reduciendo el tiempo de tránsito intestinal.
- Aumentando el volumen de las heces.
- Aumentando la frecuencia de evacuación.
- Disminuyendo el contenido del colon.
- Absorbiendo sustancias orgánicas e inorgánicas que de otra forma tendrían posibilidad de reaccionar con la mucosa del colon.

Es recomendable aumentar su consumo hasta 20 ó 30 gr. al día. Ello se logra aumentando el consumo de frutas, vegetales, pan, cereales y legumbres cada día.

Otros compuestos de los alimentos como los micronutrientes se han relacionado positivamente con relación a la prevención del cán-

cer. Son fundamentalmente el ácido fólico, el calcio y los conocidos como micronutrientes antioxidantes, entre ellos los más importantes son las vitaminas A —retinoides y beta carotenos—, las vitaminas C y E y el selenio.

Las fuentes más ricas de estos micronutrientes antioxidantes son también las frutas y los vegetales.

El licopeno es un pigmento natural que está presente en numerosas frutas y hortalizas. Es un carotenoide que proporciona el tomate y otros frutos. Un grupo de investigadores de la Universidad Norteamericana de Ohio ha publicado un estudio que avala los efectos beneficiosos de licopeno para la prevención del cáncer. Y añaden un dato nuevo, que estos beneficios sólo los poseen los alimentos naturales como el tomate, sandía, pomelo rojo, etc., pero no los suplementos como pastillas, etc. Son muchas las evidencias experimentales y epidemiológicas que han puesto de manifiesto en los últimos años que la ingesta alimentaria del licopeno está asociada con una disminución del riesgo de padecer enfermedades como cáncer, y dolencias cardiovasculares.

El equipo de Steve Clinton tomó como punto de partida el análisis de 194 ratones de laboratorio, se hicieron tres grupos, uno que fue alimentado con licopeno natural, otro con licopeno puro (en tableta) y otro con placebo.

Tras 14 meses de trabajo llegaron a la conclusión de que los animales que fueron alimentados con licopeno natural rebajaron un 26 por 100 sus posibilidades de morir de cáncer de próstata y comprobaron que no era lo mismo ingerir el licopeno por medio de los alimentos a través de la dieta, que tomar pastillas u otros suplementos que contengan la misma sustancia.

La investigación no indica si la reducción del riesgo de padecer cáncer de próstata se debe al licopeno en sí o si éste es sólo un biomarcador para la exposición a otros cancerígenos que se encuentren en el tomate.

En el 80 por 100 de los estudios realizados se ha encontrado una relación entre la ingesta de tomate y la disminución del riesgo de cáncer. Por otra parte, no se han hallado datos que indiquen efectos adversos relacionados por niveles elevados de licopeno.

Se comprobó que favorece la absorción del licopeno la combinación del tomate con el aceite, sobre todo si es de oliva. Esto sucede porque la presencia de lípidos en la dieta junto con productos ricos en ese pigmento natural facilita también su absorción.

Entre los compuestos vegetales que se consideran antioxidantes se encuentran los carotenos, los más conocidos son los betacarotenos y los licopenos.

Los carotenos, como el resto de los antioxidantes, son sustancias que frenan o paran la acción de los radicales libres en el organismo. Los radicales libres son muy agresivos y participan en todos los procesos degenerativos.

Los polifenoles son antioxidantes naturales de los vegetales que proliferan en las frutas, especialmente en las uvas. Las uvas tienen un gran poder antioxidante, debido a ellos y también tiene gran interés por ser un alimento rico en fibra. Sus efectos preventivos del estrés oxidativo de las células y por lo tanto de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer están avalados por multitud de estudios.

En varias investigaciones se ha observado que en los orujos del vino existía una cantidad extraordinaria de polifenoles asociados a la matriz de fibra dietética antioxidante. Su composición con más de 50 por 100 de fibra dietética y cerca del 30 por 100 de polifenoles combina en un solo producto las propiedades de las fibras de alta calidad y los antioxidantes naturales.

Los antioxidantes ejercen su acción principal durante la fase de iniciación de un tumor, evitando el daño celular derivado del estrés oxidativo —lesión del DNA— y favoreciendo la reparación del DNA dañado, la estabilidad de la membrana celular y la función inmunitaria. Además, estas sustancias poseen una gran variedad de aspectos biológicos que pueden incidir en cada una de las etapas de la carcinogénesis.

Voy a pasar a describir el mecanismo de acción.

Los mecanismos patogénicos que conducen al cáncer implican alteraciones en las vías de transducción de señales. Muchos oncogenes son versiones alteradas de los protooncogenes que codifican para proteínas que participan normalmente en la señalización celular.

La quimioprevención se define como el uso de sustancias de baja toxicidad, entre las que se incluyen muchos factores nutricionales, para interferir con el proceso de desarrollo del cáncer. Los compuestos quimiopreventivos presentes en lo que comemos o bebemos normalmente, están siendo objeto de numerosas investigaciones. Estas investigaciones tratan de identificar sobre qué vías celulares actúan los agentes dietéticos con potentes efectos anticáncer, para esclarecer el mecanismo que utilizan. Estudios recientes responsabilizan a las vías de señalización celular como el objetivo de los agentes quimiopreventivos. Las MAP quinasas (mitogen activated protein kinases) implicadas en la señalización celular, comprenden una familia de proteínas que median una sucesión de cascadas señalizadoras que se activan por una serie de estímulos extracelulares entre los que se incluyen los promotores tumorales. Las MAP quinasas participan en la regulación de muchas funciones tales como proliferación y crecimiento, movimiento celular, diferenciación, senescencia y muerte, comprenden varios subgrupos que actúan secuencialmente dando como resultado la activación de otras moléculas que pueden ser otras proteínas quinasas o factores de transcripción.

Alteraciones en la actividad de las MAP quinasas o las moléculas que modifican se han encontrado en numerosos cánceres humanos. Incrementos en la expresión genética o prolongada activación de esas MAP quinasas aparecen en cáncer de mama, pulmón, colon, próstata y riñón. De hecho, se han diseñado varios agentes farmacológicos para bloquear la cascada de las MAP quinasas en cáncer de colon y se han propuesto a las MAP quinasas como objetivos válidos para la prevención del cáncer. Se sabe que algunos compuestos integrantes de la dieta, como las flavinas y catequinas del té, el resveratrol, el 6-gingerol, el ester fenil etil del ácido cafeico, inhibidores de la proteinasa de la patata, etc., inhiben la activación de estas MAP quinasas.

El resveratrol pertenece a un grupo de compuestos denominados fitoalexinas, que se producen en plantas en casos de ambiente adverso. Ha sido identificado en más de 70 especies, siendo las uvas la fuente principal. La piel de las uvas contiene de 50 a 100 microgramos/gramo y el vino tinto contiene de 1,5 a 3 mg/litro. Se cree que es responsable de los efectos hipocolesterolemiantes del vino tinto y de aminorar el riesgo de enfermedad cardíaca.

Jang y colaboradores han demostrado que el resveratrol es efectivo en las tres fases del proceso tumoral: iniciación, promoción y progresión. El resveratrol posee actividad antioxidante y antimutagénica y eleva la actividad de la quinona reductasa, enzima capaz de detoxificar carcinógenos. Estos efectos indican que el resveratrol previene la iniciación, estado inicial e irreversible del proceso canceroso. El resveratrol muestra también efectos antiinflamatorios e inhibe la actividad de la ciclooxygenasa y de la hidroxilasa (ambas con actividad antipromotora). Además causa la diferenciación de las células de leucemia promielocítica humana, lo que indica que deprime también la progresión. Finalmente el resveratrol inhibe el desarrollo de lesiones preneoplásicas en glándula mamaria de ratón tratada con un carcinógeno en cultivo e inhibe la formación de tumores en estos animales. El resveratrol no presenta efectos tóxicos, pero ejerce su actividad antineoplásica estimulando la activación de la transcripción de la proteína p53 y su fosforilación dependiente de las MAP quinasas, conduciendo por ello las células transformadas hacia la apoptosis.

Los polifenoles y flavanoles o catequinas son componentes del té verde y del té negro. Estos compuestos interactúan con las vías de las MAP quinasas y parece que median la señalización manipulando su activación y fosforilación. Existen evidencias que demuestran que estos compuestos inhiben la transformación inducida por promotores tumorales o factores del crecimiento. También se ha demostrado actividad antioxidante de estos derivados del té, así como que inhiben la expresión de la metaloproteinasa de la matriz, enzima que juega un importante papel en la invasión y metástasis. En general, parece demostrado que las flavinas del té que inhiben la activación del factor de la transcripción AP-1, mediada por las vías de las MAP quinasas, lo cual es importante para reprimir la formación y crecimiento del cáncer. Esto demuestra, una vez más, que estas vías señalizadoras son buenos objetivos celulares quimiopreventivos para los componentes del té.

Vemos, por tanto, que son numerosos los componentes nutricionales que poseen actividad quimiopreventiva. Algunos de ellos, como las flavinas del té y el resveratrol se sabe que actúan específicamente sobre las vías señalizadoras dependientes de las MAP quinasas y de ahí su efecto anticáncer. Queda todavía por determinar si la consu-

mición de dietas ricas en estas flavinas o el resveratrol conlleva un verdadero efecto anticáncer en humanos. Uno de los mayores retos en la conquista del cáncer es conseguir eficientes mecanismos que permitan llevar a terreno clínico aquellos hallazgos demostrados a nivel experimental.

Así, el ácido ascórbico y el tocoferol inhiben la formación de nitrosaminas, por lo que son utilizados en los procesos de conservación de los alimentos procesados. El selenio es un cofactor esencial de la enzima glutatión peroxidasa, enzima que protege frente a la lesión oxidativa de los tejidos y administrado a dosis elevadas ha mostrado un efecto anticarcinogénico en modelos animales. Los flavonoides son compuestos fenólicos con propiedades anticarcinogénicas y con enorme potencia antioxidante que se encuentra en frutas, verduras y hojas de té. Los isoflavones, isómeros estructurales de los flavonoides poseen efectos antiestrogénicos, por lo que podrían prevenir el desarrollo de tumores hormono-dependientes. Estas sustancias se encuentran en los derivados de la soja, como el genistein se han visto involucradas en mecanismos inhibidores de la promoción del cáncer, tales como la apoptosis.

El retinol —vitamina A— y los retinoides en general, participan en el proceso normal del crecimiento y diferenciación celular. Como agentes quimiopreventivos actúan principalmente en las fases de promoción y progresión, en contraste con los antioxidantes que actúan en la fase de iniciación. En modelos animales, los retinoides han demostrado capacidad para suprimir o revertir la carcinogénesis, aunque pueden ser tóxicos a niveles terapéuticos.

El ácido fólico junto con la vitamina B12, la meteonina y la colina están implicados en la mutilación del DNA, proceso metabólico cuyo funcionamiento inadecuado se ha asociado con anomalías del DNA.

El beta caroteno ejerce su efecto protector frente a los cánceres de pulmón, esófago, estómago, colon, recto, próstata, mama, cuello uterino, ovario y piel. Su principal ventaja sobre los retinoides es que un aumento de su consumo o su suplemento en forma de cápsula no ocasiona problemas de hipervitaminosis.

RECOMENDACIONES INTERNACIONALES

Desde la OMS (Organización Mundial de la Salud) hasta asociaciones científicas de numerosos países, entre la que destaca la Sociedad Americana del Cáncer, existe un cierto consenso acerca de lo mejor que se puede comer en el sentido de que una alimentación más sana, más equilibrada y más variada es una eficaz medida de prevención no sólo del cáncer sino también de otras enfermedades.

Las principales recomendaciones de la OMS son:

- Ajustar la ingesta de calorías al gasto de energía para mantener un peso corporal aceptable y evitar el exceso de grasas, en especial de grasas saturadas y de colesterol.
- Aumentar la ingesta de hidratos de carbono complejos y de fibra dietética.
- Limitar la toma de azúcar y sal a niveles moderados.
- Limitar la ingesta de alcohol.

Por ello, tiene una importancia máxima dar a conocer estas recomendaciones a través de la educación nutricional.

Para reducir la ingesta de grasas es preciso disminuir el consumo de carnes rojas, mantequillas y grasas animales, y sustituirlas por carne magra, pollo sin piel, pescado y derivados lácteos desnatados. A la hora de cocinar son preferibles los alimentos hervidos, asados o cocidos al vapor. Debe utilizarse aceite de oliva para aliñar ensaladas y otros platos, y aumentar el consumo de fibra dietética en todas sus formas: verduras y hortalizas, pan y cereales, legumbres y frutas todos los días.

Como un tumor normalmente tarda un tiempo largo en desarrollarse, se pueden seguir una serie de recomendaciones y hábitos saludables a la hora de sentarse a la mesa.

La lucha contra el cáncer que mantiene la humanidad es un deseo perenne de alargar la vida humana y de mejorar la calidad de los últimos años de nuestra existencia.

La prevención de esta enfermedad, que afecta a más de 150.000 españoles cada año, pasaría entre otros aspectos como el ejercicio,

los controles periódicos o dejar de fumar por una reconversión de las costumbres alimenticias desde la infancia.

Ya en 1989 cuando se celebró el Año Europeo de Información contra el Cáncer, de la lista de medidas a tomar para prevenirlo, cinco se referían a la alimentación.

Los investigadores, las autoridades sanitarias y las organizaciones privadas continúan la carrera contra una dolencia que causará, en el año 2005, la muerte de ocho millones de personas en todo el mundo.

Cada día surge un nuevo descubrimiento que conecta aún más los tumores con la dieta.

Alimentos recomendables

Frutas y vegetales. Contienen agentes anticancerígenos como los carotenos, las vitaminas C y E, fibra y fitoesteroles.

Aceite de oliva, grasa monosaturada que se apunta como un agente preventivo del cáncer. Su consumo, además, está indicado en la prevención del desarrollo de las enfermedades cardiovasculares.

El vino tinto, sin olvidar que su abuso es factor de riesgo de numerosas dolencias, entre ellas el cáncer, sin embargo tomar dos copas al día puede ser positivo, pues el RESVERATROL que contiene ejerce efectos antioxidantes y anticancerígenos a nivel celular.

La fibra. Los cereales, por ejemplo, se han demostrado altamente protectores en los casos de tumores de colon, mama, endometrio y próstata.

En realidad, no existe una dieta anticáncer, ni una dieta que lo cure una vez que ha hecho su aparición. Sin embargo, a partir de estudios y datos epidemiológicos se ha comprobado que cumplir una serie de recomendaciones alimentarias puede prevenir de manera significativa la aparición y desarrollo de las enfermedades oncológicas.

En nuestro país la dieta mediterránea es más sana, equilibrada y variada que la de otros países occidentales desarrollados. Debido a

ello, en los países mediterráneos la tasa de muerte relacionado con el cáncer es la mitad que la de los EE.UU.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana del Cáncer son reducir la ingesta de grasa a menos del 30 por 100 de las calorías totales de la dieta, aumentar el contenido de fibra de la dieta a 20 ó 30 g al día, comer diariamente frutas y vegetales variados, evitar la obesidad, consumir alcohol en cantidades moderadas y consumir un mínimo de alimentos en salazón, en vinagre y ahumados.

CONCLUSIÓN

Existe una larga lista de importantes y frecuentes tipos de cáncer que parecen estrechamente relacionados con la alimentación de cada día, aunque no es el único factor causal a tener en cuenta sí es realmente importante.

Si de los factores ambientales externos el principal contribuyente a la aparición y desarrollo de distintos tipos de cánceres es el tabaco, a la luz de numerosos estudios internacionales llevados a cabo, se ha visto que la alimentación inadecuada puede ser el segundo. Si alrededor de un 30 por 100 de los cánceres se estiman relacionados con el tabaco, y otro 30 por 100 podrían estar relacionados con la alimentación, el objetivo de todas estas recomendaciones es llegar a prevenir el 30 por 100 de cánceres que se creen relacionados con la dieta.

BIBLIOGRAFÍA

- AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts and Figures, 1999.
- ARCHER, M. C. Cáncer y dieta. En E. Ziegler [L.j. Filer (eds.)]. Conocimientos actuales sobre nutrición: 515-518. Publicación científica n.º 565. Washington: OMS, 1999.
- BOTICARIO, C.; CALVO, C. (2000) Nutrición aplicada, Cdrom. UNED.
- BOTICARIO, C.; CALVO, C. (2001) Alimentación y Salud, Cdrom. UNED.
- BOTICARIO, C.; CALVO, C. (2003) Nutrición y dietética, aspectos clínicos. UNED.
- BOTICARIO, C.; CASCALES, M.; ESPAÑA, P. «Crecimiento Celular y Cáncer». Ministerio de Educación y Ciencia. UNED. Madrid, 2002.
- CUTHBERTSON, W. F. J. Are the effects of dietary fruits and vegetables on human health related to those of chronic dietary restriction on animal longevity and disease? *British Journal of Nutrition* 2002; 87:187-188.

- JANG, M.; CAI, L.; UDEANI, G. O.; SLOWING, K. V.; THOMAS, C. F.; BEECHER, C. W.; FONG, H. H.; FARNSWORTH, N. R.; KINGHORN, A. D.; MEHTA, R. G.; MOON, R. C.; PEZZUTO, J. M. (1997) Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 275: 218-220.
- NATIONAL CANCER INSTITUTO, Mayo 2002: «El uso del sistema inmune para tratar el cáncer».
- ROCK, C. H. L.; DEMARK-WAHNEFRIED, W. (2001) Nutrition and breast cancer. In: Coulston, A. M., Rock, C. L., Monsen, E. R. (eds.). *Nutrition in the prevention and treatment of disease*. San Diego (CA): Academic Press, 337-355.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND/ American Institute for Cancer Research Expert Panel. *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC: WCRF/AICR, 1997.

