

Dieta y cáncer pediátrico

J Ferrís i Tortajada*, J García i Castell*** y O Berbel Tornero**

*Unidad de Oncología Pediátrica. **Servicio de Pediatría. Hospital Infantil «La Fe». ***Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. Valencia.

PALABRAS CLAVE: Cáncer pediátrico. Dieta. Carcinogénesis.

«En ocasiones el nivel de conocimiento nos obliga a actuar aunque el intelecto no quede completamente satisfecho»

Immanuel Kant, 1724-1804

INTRODUCCIÓN

El cáncer, como otros procesos fisiológicos y patológicos, es el resultado final de la interacción variable de dos tipos de determinantes, el endógeno (constitucional o genético) y el exógeno (medioambiental) (1). Sólo el 1-2% de las neoplasias son consecuencia de la herencia de genes predisponentes, mientras que el restante 98-99% son secundarias a los agentes cancerígenos ambientales (2, 3). Entre ellos destacan los factores dietéticos que se asocian al 35% de las muertes por cáncer. El cáncer pediátrico con una incidencia de 13-15 casos/100.000 habitantes menores de 14 años/año, sólo constituye el 1-2% del total de neoplasias (4, 5).

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la dieta durante el embarazo puede modificar el riesgo de cáncer pediátrico, incrementándolo (consumo elevado de grasas animales, carne curada, ahumada, o asada a la brasa, alcohol y escaso o nulo aporte de vegetales) o reduciéndolo (ingesta alta de cereales, legumbres, verduras, frutas y suplementos antioxidantes) (6-8). No obstante, se desconoce en qué proporción de cánceres pediátricos intervienen directa o indirectamente los factores dietéticos por: a) la rareza relativa de los tumores pediátricos; y b) los factores dietéticos como otros

agentes cancerígenos, necesitan largos periodos de latencia, varias décadas, para desarrollar las neoplasias asociadas (9). Así pues la exposición limitada de la época pediátrica no proporciona suficientes oportunidades para la carcinogénesis dietética.

La interpretación de los estudios epidemiológicos humanos debe ser muy prudente y cautelosa por las limitaciones y sesgos inherentes (10-12). Los trabajos en animales de experimentación aportan datos bioquímicos, farmacológicos, toxicológicos y anatomopatológicos que permiten extrapolar y formular hipótesis a los resultados humanos. A pesar de estos problemas está suficientemente reconocido que los alimentos presentan directa o indirectamente acciones cancerígenas o anticancerígenas que son necesarias conocer para realizar las modificaciones preventivas (13).

Las intervenciones dietéticas pediátricas son fundamentales para prevenir los cánceres en épocas posteriores de la vida e indirectamente reducir el riesgo en sus descendientes por la posible influencia de la dieta materna gestacional (14-18). La introducción de los hábitos dietéticos debe realizarse a partir del segundo o tercer año de vida para obtener mayor eficacia no sólo en la prevención del cáncer sino de otras enfermedades asociadas a dietas incorrectas. Por todo lo expuesto, esta revisión pretende ofrecer a los pediatras una actualización sobre las propiedades y mecanismos cancerígenos y anticancerígenos de los componentes dietéticos. Las alteraciones nutricionales ocasionadas por el tumor y las terapias administradas, que deben ser tratadas con dietas hipercalóricas hiperproteicas enterales y/o parenterales, no se comentaran en esta revisión, remitiéndose a los lectores interesados a la bibliografía específica (19-23). Para su mejor exposición didáctica seguiremos los apartados reflejados en la tabla I.

Tabla I. Apartados y subapartados comentados en esta revisión.

| |
|---|
| 1. Patrones de dieta. |
| 2. Dieta y cáncer. |
| 3. Efectos de los macronutrientes en la carcinogénesis. |
| 3.1. Energía. |
| 3.2. Hidratos de carbono. |
| 3.3. Grasa y colesterol. |
| 3.4. Proteínas. |
| 3.5. Alcohol. |
| 4. Efectos de los micronutrientes en la carcinogénesis. |
| 4.1. Vitaminas. |
| 4.1.1. Vitamina A. |
| 4.1.2. Vitamina C. |
| 4.1.3. Vitamina E. |
| 4.1.4. Folatos-Vitamina B ₁₂ . |
| 4.1.5. Antioxidantes. |
| 4.2. Minerales-oligoelementos. |
| 4.3. Fitoprotectores. |
| 4.3.1. Allium |
| 4.3.2. Ditiolitionas. |
| 4.3.3. Polifenoles. |
| 4.3.4. Fitoestrógenos. |
| 4.3.5. Flavonoides. |
| 4.3.6. Terpenoides. |
| 4.3.7. Saponinas. |
| 4.3.8. Acido fítico. |
| 4.3.9. Clorofila. |
| 5. Métodos de procesamiento de los alimentos. |
| 5.1. Contaminantes. |
| 5.1.1. Pesticidas. |
| 5.1.2. Herbicidas. |
| 5.1.3. Fertilizantes. |
| 5.1.4. Drogas veterinarias. |
| 5.1.5. Envoltorio. |
| 5.2. Sal-refrigeración. |
| 5.3. Alimentos curados-ahumados. |
| 5.4. Métodos de cocción. |

1. Patrones de dieta

Durante la evolución biológica de las especies animales, los primates y posteriormente los seres humanos se adaptaron progresivamente a una amplia gama de alimentos disponibles en la naturaleza. En la historia de la humanidad la variedad y combinación de nutrientes en los alimentos ha permanecido relativamente constante a través de milenios (24).

Esquemáticamente se han identificado tres sistemas básicos de alimentación: a) recolector-cazador; b) campesino-agrícola; y c) industrial-urbano. El sistema recolector-cazador, con millones de años de antigüedad, era exclusivo de los tiempos prehistóricos, pero aún persisten en algunas tribus amazónicas y oceánicas. El campesino-agrícola comenzó hace unos diez mil años ocasionando notables cambios, aumentando considerablemente la capacidad de obtener y almacenar alimentos, y modificando su disponibilidad y preferencia. El sistema industrial-urbano iniciado en los dos últimos siglos y desarrollado en los países occidentales a partir de la 2ª Guerra Mundial ha introducido cambios muy profundos y radicales en los métodos de producción, elaboración, alma-

Tabla II. Principales patologías no carenciales asociadas a dietas incorrectas (26-28).

| |
|--|
| — Enfermedades coronarias. |
| — Hipertensión arterial. |
| — Trastornos cerebrovasculares. |
| — Enfermedades vasculares periféricas. |
| — Neoplasias. |
| — Obesidad. |
| — Hipercolesterolemia. |
| — Hiperuricemia. |
| — Hipertrigliceridemia. |
| — Diabetes sacarina no insulino dependiente. |
| — Estreñimiento. |
| — Diverticulosis colónica. |
| — Hemorroides. |
| — Fisuras anales. |
| — Osteoporosis. |
| — Litiasis biliar. |
| — Litiasis renal. |
| — Enfermedades asociadas al alcoholismo. |
| — Enfermedades odontológicas. |

cenamiento y distribución de los alimentos. El beneficio inmediato para la salud ha sido la eliminación de las hambrunas y la casi erradicación de enfermedades por déficits de micronutrientes en los países desarrollados (24-26).

Las recientes innovaciones tecnológicas y los intereses económicos de las multinacionales han posibilitado la manipulación y homogeneización de las dietas. Las "preferencias alimentarias" están caracterizadas por un exceso de alimentos de gran densidad energética basado en grasas saturadas y azúcares simples refinados, junto a un déficit de alimentos con carbohidratos complejos, sustancias antioxidantes naturales y de fibra vegetal. En comparación con la edad cronológica de la especie humana, estos hechos representan cambios espectaculares, rápidos y profundos en la disponibilidad y modificación de alimentos para la población, cuyas consecuencias a medio y largo plazo son imposibles de conocer. Estas modificaciones, sumadas al mayor bienestar material, sedentarismo y otros estilos de vida insanos, han propiciado durante las últimas décadas un incremento de los efectos negativos sobre la salud (tabla II) (26-28). La relación directa y dinámica entre las modificaciones dietéticas de una población y la repercusión en la salud, se han reflejado convincentemente en los países que en las últimas décadas han experimentado un rápido crecimiento económico y entre las poblaciones migratorias de un país de bajo riesgo o subdesarrollado a otros de altos riesgos o industrializados (28, 29).

2. Dieta y cáncer

La idea de que la nutrición es un factor importante en el riesgo de cáncer aparece escrito por primera vez por

Yong-He Yan, médico chino de la dinastía Song (960-1279 dc). Relacionó la pobre nutrición como la causa de lo que hoy conocemos como cáncer de esófago (30). En la cultura occidental es a partir del siglo XVIII cuando se sugiere que el cáncer podría deberse a errores dietéticos. Después de diversas oscilaciones el interés en las causas nutricionales del cáncer comienza a destacar en la década de los setenta. Desde entonces numerosos autores y grupos de investigación han aportado datos epidemiológicos analíticos, ecológicos y descriptivos en humanos, que junto con los hallazgos experimentales en animales, han proporcionado suficiente evidencia de la asociación-relación entre dieta y cáncer (13, 26, 27, 29-32).

Queremos resaltar el trabajo de los epidemiólogos británicos Richard Doll y Richard Peto, que comisionados por el congreso federal de los EE.UU. publicaron en 1981 las causas del cáncer (33). Establecieron que, mediante modificaciones dietéticas, la frecuencia de muertes por cáncer en EE.UU. podía ser reducida globalmente un 35% con las siguientes estimaciones, según localizaciones específicas: estómago e intestino grueso un 90%; endometrio, vesícula biliar, páncreas y mama un 50%; pulmón, laringe, vejiga, cérvix uterino, boca, faringe y esófago un 20%; y otros tipos de cáncer hasta un 10%.

3. Efectos de los macronutrientes en la carcinogénesis

Los macro y micro nutrientes alimentarios han sido extensamente analizados para identificar las dosis óptimas dietéticas (29-32, 34-37). Los estudios de la relación de los macronutrientes en la modulación del cáncer comparan entre sí altas, moderadas y bajas ingestas. No se han ensayado dietas libres de macronutrientes por las consecuencias adversas sobre la salud de tales carencias.

Los macronutrientes dietéticos abarcan a los hidratos de carbono, grasas, proteínas y alcohol. Cada grupo incluye un número variable de sustancias con una estructura química similar, excepto el alcohol. Entre los macronutrientes también se estudia el aporte energético global por estar directamente relacionado con cada uno de los grupos. Las sustancias dietéticas que constituyen las diversas clases de macronutrientes no son cancerígenas "per se", pero indirectamente pueden influenciar el riesgo de cáncer por actuar como favorecedoras o inhibidoras del proceso oncogénico (34, 35).

3.1. Energía (13, 27, 28, 35, 38-45)

Todos los organismos vivos necesitan energía para su soporte vital. Los vegetales usan la energía de la luz solar para fabricar complejos carbohidratados, lipídicos y

proteicos. Los animales herbívoros, incluidos los humanos, posteriormente consumen y digieren estos compuestos para obtener energía. Asimismo, los carnívoros también los obtienen por la ingesta de animales inferiores. Los alimentos, vegetales y animales, actúan como combustibles orgánicos, proporcionando la energía necesaria para el ser humano. Los macronutrientes generan energía a razón de 4 kcal/g para hidratos de carbono y proteínas, 9 kcal/g para grasas y 7 kcal/g para el alcohol.

La reducción de la ingesta calórica se asocia a una disminución del riesgo de cáncer (13, 27, 38). Esta relación directa, conocida como efecto calórico, es el mayor impacto de los macronutrientes en la carcinogénesis en animales de experimentación. Descubierta a principios de siglo ha sido muy documentada en todas las especies animales. Los resultados sugerían que los lípidos, como principales componentes de la mayoría de las dietas hipercalóricas, podían ser el factor clave en el incremento de los tumores. Sin embargo, estudios más recientes, señalan que dietas hipercalóricas con bajo contenido graso se asocian a un incremento de tumores y que dietas hipocalóricas con cantidades moderadas-altas de lípidos disminuyen el riesgo. Estos datos sugieren que el efecto calórico "per se" esta asociado al riesgo de cáncer en los animales de experimentación.

También hay considerable evidencia epidemiológica de que el metabolismo energético influye en el riesgo de cáncer en los humanos (35, 38, 39). Así mismo, el efecto calórico es independiente del contenido lipídico. El metabolismo energético depende de la ingesta calórica y del gasto energético determinado por la frecuencia metabólica basal y la actividad física. El balance energético (ingesta menos gasto) puede ser equilibrado, positivo o negativo. El balance positivo conduce a un exceso de energía que se transforma en tejido adiposo con aumento de peso, siendo originado por ingesta elevada, pérdidas escasas o por combinación de las dos. El balance negativo produce pérdida de peso por la catabolización de los componentes tisulares orgánicos para cubrir las necesidades corporales básicas de energía (28).

Desde la industrialización, la mayoría de la gente de los países desarrollados, progresivamente consumen dietas con mayor densidad energética, especialmente grasas, ocasionando obesidad (27). En los niños, estas dietas, ricas también en proteínas, aceleran el crecimiento y generan pubertad y menarquia precoz (27, 38). El crecimiento acelerado infantil y la menarquia temprana son dos factores de riesgo perfectamente establecidos para el cáncer de mama (43). La excesiva nutrición es la principal causa dietética que puede afectar a la incidencia de cáncer globalmente y, en concreto, el de

mama y gastrointestinal. Los hombres y mujeres obesos presentan mayor probabilidad, 33 y 55% respectivamente, de morir de cáncer, que las personas con un peso ponderado (40). El mantenimiento del peso corporal equilibrado se conseguirá con una dieta calórica moderada combinada con ejercicio físico (39, 44, 45).

El exceso energético se asocia a un incremento del riesgo de todas las neoplasias, especialmente de colon, pulmón, mama, endometrio, riñón, páncreas, próstata, tiroides y vesícula biliar (13, 27, 38-42, 45). Comentaremos a continuación los mecanismos implicados. La obesidad y el sedentarismo incrementan los niveles de triglicéridos plasmáticos, glucosa y su resistencia a la insulina. Estas alteraciones promocionan el crecimiento corporal y el de las células tumorales en las fases iniciales de la carcinogénesis. También alteran el balance hormonal con aumento de la secreción de hormonas adrenocorticales como glucocorticoides y/o dehidroepian-drosterona. Los esteroides inhiben la inflamación, fenómeno básico del proceso citotóxico-regenerativo asociado a la inhibición de la carcinogénesis. La restricción calórica afecta beneficiosamente a diversos procesos metabólicos, incluyendo a enzimas desactivadoras y detoxificadoras de los carcinógenos químicos. Ingestas hipocalóricas reducen la frecuencia de la proliferación celular e incrementan el ritmo de la apoptosis (muerte celular programada). La reducción calórica y el incremento del ejercicio físico disminuyen la insulina plasmática, incrementan la reparación del DNA, reducen el daño de los radicales libres, e incrementan el sistema de inmunovigilancia. El ejercicio físico acelera el tránsito intestinal y modifica beneficiosamente el metabolismo hormonal esteroideo.

3.2. Hidratos de carbono

(26, 28-32, 38, 46-54)

Deben constituir el aporte mayoritario energético, proporcionando entre el 50 y 70% de las calorías totales, siendo aconsejable que los hidratos de carbono complejos proporcionen casi la totalidad de dichas calorías (26, 28). Además de proporcionar aporte calórico, realizan múltiples funciones en el organismo humano, pero son sus acciones en el tubo digestivo las que determinan su influencia en la carcinogénesis (29-31).

Los hidratos de carbono complejos son absorbidos lentamente. La fibra vegetal, las féculas resistentes y muchos oligosacáridos escapan de la digestión en los tramos altos digestivos y alcanzan el intestino grueso (29, 31, 32). Allí son metabolizados por bacterias y ocasionan la proliferación de la flora intestinal, incrementando el volumen y peso fecal y la producción de ácidos

Tabla III. Principales tipos de fibra dietética y alimentos con mayor contenido (46-48, 50, 51).

| Tipo de Fibra | Alimentos |
|---------------|---|
| Celulosa | Harinas integrales Cereales de grano Legumbres Coles Manzana Pimientos Zanahorias |
| Hemicelulosa | Cereales en grano Salvado Coles Remolacha Lechuga |
| Gomas | Avena Legumbres Salvado Dátiles Higos |
| Pectinas | Varietades de coles Cítricos Manzanas Calabaza Legumbres Tubérculos Zanahorias Fresa |
| Lignina | Frutos secos Acelgas Pera Espárragos Berenjenas Fresa Rábano |

grasos de cadena corta (38, 46-48). Estos últimos regulan los períodos de regeneración de la mucosa colónica quizás por la influencia del butirato en la apoptosis (49). Últimamente se está considerando la flora colónica como un órgano corporal vital con una transformación metabólica flexible y con un potencial comparable, si no mayor, que el del hígado (50). Por tanto, el efecto de los diferentes tipos y calidades de los hidratos de carbono en la función intestinal es un factor muy importante en la salud humana. Los principales tipos de fibra y los alimentos vegetales con mayor contenido están reflejados en la tabla III (46-48, 50, 51). La mayoría de la fibra absorbe agua y diversas sustancias orgánicas e inorgánicas algunas de ellas mutagénicas y cancerígenas, y al aumentar el tránsito intestinal disminuye el tiempo de contacto de cancerígenos químicos con la mucosa y su absorción. Además bloquean la hidroxilación de los ácidos biliares y aumentan la sensación de saciedad contribuyendo a la reducción del aporte calórico global. La ingesta diaria adecuada de fibra en el adulto es de 25-30 g, pero las dosis superiores a 35-40 g pueden limitar parcialmente la absorción de vitamina B₁₂ y algunos mi-

nerales (calcio, hierro, zinc y magnesio). Durante la época pediátrica la dosis adecuada consiste en sumar 5-10 a los años expresados en gramos (ejemplo: a los 8 años hay que ingerir entre 13 a 18 g/día) (52).

Contrariamente, los hidratos de carbono simples, mono y disacáridos, son absorbidos rápidamente en el intestino delgado dando lugar a incrementos de la glucemia. Además los métodos de procesamiento y preparación de la mayoría de los polisacáridos afectan virtualmente su digestión y absorción. Las formas en que las féculas son procesadas industrial y domésticamente determinan la cantidad que llegan al colon. El laminado fino de las féculas altera las paredes celulares de las plantas y a menudo el almidón se gelatiniza al procesar los alimentos, convirtiéndose a efectos metabólicos como los azúcares. El aparato digestivo del organismo humano no ha evolucionado y por tanto no está adaptado para nutrirse con dietas de alto contenido en azúcares y polisacáridos refinados (26, 46).

Datos epidemiológicos (29-32, 38, 51, 54)

Los trabajos que han investigado la relación entre hidratos de carbono y cáncer se han basado en la ingesta de hidratos de carbono complejos-féculas no refinadas, fibra vegetal y azúcares-hidratos de carbono refinados. Las primeras comprenden el consumo de cereales y sus productos como arroz, pasta y pan, legumbres, raíces y tubérculos vegetales. Como indicadores de ingesta de fibra se consideró el consumo de frutas y vegetales. El refinado de cereales, caña de azúcar y remolacha para producir arroz, harina, pan, azúcar y otros productos, extirpa, además de la fibra, a otros micronutrientes que pueden proteger contra el cáncer. El azúcar refinado solo contribuye al aporte energético. En la mayoría de estudios la ingesta de hidratos de carbono y de grasas está inversamente relacionada. Los datos que señalan la asociación entre ingesta de grasa y mayor riesgo de cáncer también indican la asociación inversa entre ingesta de hidratos de carbono especialmente complejos y el menor riesgo de cáncer.

Hidratos de carbono complejos-féculas no refinadas

Las dietas con un alto contenido en estos macronutrientes se asocian a un menor riesgo de cánceres de colon y recto.

Fibra vegetal

La ingesta de altos contenidos en fibra vegetal disminuye el riesgo de cáncer de estómago, colon, recto, páncreas y mama.

Azúcares

Los estudios epidemiológicos y experimentales evidencian que las dietas altas en azúcares refinados, especialmente sucrosa, incrementan el riesgo de cánceres digestivos: estómago, páncreas, colon y recto.

3.3. Grasa y colesterol

(13, 26, 27, 30, 31, 55-57)

Las grasas se clasifican por su composición química en saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas. Según su origen en vegetales y animales. El colesterol solo se encuentra en alimentos animales.

Las grasas saturadas son principalmente de origen animal con dos excepciones importantes: aceite de palma y de coco. En el aceite de palma cerca del 80% de la grasa es saturada y en la leche de vaca entera el 65%. En la carne, manteca, aceite de coco y margarinas duras entre el 45-50% de la grasa es saturada. La grasa del pollo y huevo es un 30-35% saturada. En aceites vegetales del 10-20%. En el pescado entre el 10-25% (55).

Las grasas monoinsaturadas, principalmente como ácido oleico, están en una amplia variedad de alimentos. El aceite de oliva es el alimento con mayor concentración (70-90%) de grasa monoinsaturada. En los aguacates el 60-70% de la grasa es monoinsaturada. En la carne, pollos, huevos, leches, mantequilla, frutos secos, aceites vegetales y margarina oscila entre 10-50% de la grasa (55).

El colesterol se encuentra en la yema del huevo (1%) y vísceras de animales (0,4%). También aportan colesterol la carne roja (0,07-0,09%) y mariscos (0,08-0,2%). Otros alimentos con menor contenido son pollo, pescado, lácteos enteros y derivados (55).

Las grasas poliinsaturadas también se encuentran en gran cantidad de productos. Los alimentos más concentrados son los aceites de cártamo, girasol, germen de trigo, maíz, soja, y semillas de algodón. Contienen un 50-75% de grasas poliinsaturadas, principalmente ácido linoleico. Las margarinas y los frutos secos oscilan entre 15-45% del contenido graso (55).

A temperatura ambiente los ácidos grasos saturados son normalmente sólidos y los insaturados líquidos. Casi todos los ácidos grasos insaturados naturales presentan una configuración isomérica "cis" con los dos átomos de hidrógeno ligados a los átomos de carbono con doble enlace en el mismo lado de la cadena axial. La manufacturación industrial mediante el proceso de hidrogenación los transforma en formas "trans" en los que los átomos de hidrógeno están en lados opuestos de la cadena, incrementándose el grado de saturación de la grasa insaturada y se convierte en más sólida (13, 27, 30).

Necesidades (26, 27)

En la dieta deben de aportar entre el 15-30% de la energía total, siendo las monoinsaturadas el 15-20%, las saturadas < 10% y las poliinsaturadas < 7%. El aporte de colesterol debe ser < 300 mg por día. La única necesidad específica para la grasa dietética son los ácidos grasos esenciales, incluyendo el ácido linoleico y el α -linoleico, un ácido graso omega-3 no sintetizado por los humanos. Algunos ácidos grasos como el linoleico, araquidónico y eicosapentanoico son precursores de las prostaglandinas. También sirven como vehículos de las vitaminas liposolubles. La mayor proporción de grasa corporal está almacenada en el tejido adiposo como forma concentrada de reserva energética. La grasa subcutánea actúa como aislante térmico, la perivisceral como cojinete orgánico. Constituyen elementos fundamentales de las membranas celulares y vainas nerviosas. El colesterol forma parte de las membranas celulares y es precursor de las hormonas esteroideas y ácidos biliares.

Datos epidemiológicos (13, 26, 27, 31, 57)

La ingesta de grasa esta muy correlacionada con otros componentes de la dieta. Hay una relación inversa entre la ingesta de grasa y la de vegetales y frutas y una relación directa con el consumo de carne, productos cárnicos y lácteos enteros. Globalmente, ingestas de grasas inferiores al 20-25% de la energía total son protectoras contra el cáncer mientras que las superiores al 35-40% se asocian a un incremento de diversos cánceres, siendo dicho efecto independiente de su acción energética. De los estudios publicados agruparemos los resultados en los grupos de grasa total, animal/saturada, monoinsaturada, vegetal/poliinsaturada y colesterol.

Grasa total

Ingestas superiores al 35-45% de la energía total incrementan el riesgo de cáncer en general y especialmente de pulmón, colon, recto, mama, próstata y en menor proporción de ovario, endometrio y vejiga urinaria.

Grasa animal/saturada

La mayoría de los alimentos de origen animal son relativamente altos en grasas saturadas, pero casi todos los alimentos, incluidos los de origen animal, también contienen grasas no saturadas. Los datos epidemiológicos no permiten la separación de ambos tipos de grasa y por ello son interpretados las de origen animal como saturados. La manipulación industrial, extracción e hidrogenación, incrementa la disponibilidad y saturación

de las grasas con el consiguiente aumento de cánceres en los países industrializados y áreas urbanas de los países en desarrollo. Las dietas altas en este tipo de grasas aumentan el riesgo de cáncer de pulmón, colon, recto, mama, endometrio, próstata y ovario.

Grasa monoinsaturada

Los resultados son contradictorios, pero parece existir un posible incremento del riesgo en cáncer de mama con dietas altas en su consumo.

Grasa vegetal/poliinsaturada

La mayoría de los alimentos vegetales, excepto aceites de palma y coco, tienden a ser relativamente altos en grasas poliinsaturadas, pero casi todos los alimentos, incluyendo los vegetales también contienen grasas saturadas. Los datos epidemiológicos no permiten separar los componentes y se interpretan como si todo el aporte fuera poliinsaturado. Los resultados encontrados no permiten obtener relación entre altos aportes y mayor riesgo de cáncer.

Colesterol

Muy estudiado como factor de riesgo cardiovascular en los países occidentales. Dietas altas en colesterol se asocian a un mayor riesgo de cáncer de pulmón y páncreas.

Mecanismos carcinogénicos (13, 31)

Los mecanismos hipotéticos para explicar la acción cancerígena de las grasas incluyen la alteración del metabolismo de las prostaglandinas, la absorción y retención en los adipocitos de numerosos cancerígenos químicos liposolubles, el aumento de la permeabilidad de las membranas celulares y de la formación de radicales libres peroxidantes, la alteración del metabolismo hormonal esteroideo, el incremento del crecimiento celular, y la lesión del epitelio mucoso del colon por sus productos catabólicos.

3.4. Proteínas (13, 26-32, 45, 58-60)

Aunque las proteínas se pueden clasificar por los aminoácidos constituyentes, los datos específicos disponibles sólo permiten agruparlos en su origen animal y vegetal (13, 29, 31).

Entre los alimentos con mayor contenido destacan las legumbres con un 20-36% de su peso, los frutos secos y semillas con un 8-25%, los cereales con un 8-16%, carnes y pescados con un 10-20%, huevos con un 15%, leche con un 3,5% y los vegetales con un 1-3% (58).

En todo el mundo las proteínas vegetales proporcionan el 65% de los suministros comestibles de proteínas destacando entre ellos los cereales en grano con un 47%, y las legumbres, frutos secos y aceites de semillas con un 8%. La ingesta de proteínas vegetales varía muy poco con el desarrollo económico, contrariamente a las de origen animal que aumentan paralelamente a la prosperidad económica (58, 59).

Las proteínas son nutrientes esenciales humanos. Los humanos necesitamos proteínas para proporcionar aminoácidos para la síntesis de proteínas durante el crecimiento tisular y su renovación y para la síntesis de varios metabolitos proteicos. Los aminoácidos dietéticos no han de ser similares necesariamente a la composición exacta de las proteínas tisulares. Sin embargo, las dietas deben proporcionar los aminoácidos esenciales así como los suficientes aminoácidos o fuentes nitrogenadas para sintetizar los no esenciales.

La mayoría de las proteínas de origen animal, con la excepción de la gelatina del colágeno, tienen una composición de aminoácidos similar a las proteínas tisulares humanas. Las proteínas de cereales tienen niveles más bajos de lisina y triptófano y las de legumbres de aminoácidos azufrados. La combinación de ambas (cereales más legumbres) es complementaria, proporcionando una calidad biológica similar a las de origen animal (58).

Las proteínas deben aportar entre el 9-15% de la energía total. Los efectos de las proteínas en el riesgo de cáncer son difíciles de discernir respecto a otros macronutrientes de los alimentos. En las sociedades industrializadas la superposición de las proteínas con la ingesta de grasa animal, carne y otros productos animales e incluso con la energía total, hace la interpretación de los estudios epidemiológicos respecto al riesgo de cáncer muy difícil y problemática. También los aspectos culinarios de las proteínas animales distorsionan los resultados. A continuación comentaremos los resultados obtenidos en las proteínas vegetales y animales (13, 29-32, 60).

Proteínas vegetales

Las dietas con una ingesta elevada o reducida de proteínas vegetales no afecta al riesgo mayor o menor de cáncer.

Proteínas animales

Aunque las conclusiones no son suficientemente válidas hay evidencia de que las dietas con un consumo de proteínas del 16-17% de la energía total con un 66% de origen animal, incrementa ligeramente el riesgo de cáncer de páncreas, colon, recto, mama, endometrio, próstata y riñón.

El mecanismo hipotético de su acción cancerígena se debe al incremento de los niveles de amonio en el colon, favoreciendo la activación y absorción de otros cancerígenos químicos a través de la mucosa colónica.

3.5. Alcohol (26, 27, 30, 61, 62)

A diferencia de los restantes macronutrientes dietéticos, el alcohol se refiere solo a una sustancia, el etilalcohol. El organismo humano no tiene ninguna necesidad fisiológica de su consumo, siendo además adictivo. Está producido por la fermentación de diversos hidratos de carbono incluyendo uvas y otras frutas, granos, raíces y cactus. La diversidad de bebidas alcohólicas se pueden agrupar en tres categorías: vino que contiene entre el 10-13% del volumen; cerveza entre el 4-7% y licores entre el 30-50%.

El alcohol se metaboliza en el hígado a acetaldehído y posteriormente a ácido acético mediante sistemas enzimáticos oxidativos. Además las bebidas alcohólicas contienen contaminantes carcinógenos como nitrosaminas, hidrocarburos policíclicos aromáticos, micotoxinas, ésteres, fenoles y otros compuestos derivados de la interacción entre el material de la planta originaria y el proceso de producción (27, 30, 61, 62).

Consumo

El promedio del consumo mundial de alcohol es del 3% del total energético, que equivale a 9 g de etanol por persona/día. Hay grandes variaciones nacionales, regionales, culturales y religiosas. En todas las poblaciones la mayor parte del alcohol es consumido por los hombres. Un consumo bajo de alcohol (una bebida de vino cada 1-2 días) se asocia a una pequeña reducción del riesgo de enfermedad coronaria. Este beneficio está contrarrestado por los riesgos personales derivados de un mayor consumo (neoplásico, alteraciones hepáticas, digestivas, neurológicas y cardiovasculares) y sociales (secuelas y muertes de homicidios, suicidio, tráfico y otros accidentes).

La O.M.S exhorta a los profesionales sanitarios para que intenten reducir su consumo en los adultos, y a los pediatras para que intenten prevenir el inicio de consumo entre niños y adolescentes (26).

Riesgo de cáncer (27, 61, 62)

En el siglo XIX se asoció su consumo con un aumento de cáncer de esófago y posteriormente se ha evidenciado un mayor riesgo de otras localizaciones. Actualmente se estima que entre el 2-4% de las muertes por cáncer están asociadas al consumo de alcohol. Las neo-

plasias relacionadas incluyen las de boca, faringe, laringe, esófago, estómago, hígado, colon, recto, mama y pulmón. En la mayoría de localizaciones presentan efectos sinérgicos con el tabaco.

Mecanismos oncogénicos (61, 62)

El alcohol actúa como cancerígeno y como agente promotor tumoral. El acetaldeído, su principal metabolito, induce daño en la molécula del ADN, siendo mutagénico y cancerígeno "per se". El alcohol aumenta la permeabilidad de las membranas mucosas del aparato respiratorio y digestivo a los carcinógenos contenidos en las bebidas alcohólicas y en los restantes alimentos o en el aire inspirado. Además acelera el metabolismo y la activación de numerosos carcinógenos químicos. Otros mecanismos implicados son secundarios a las alteraciones nutricionales, hormonales, hepáticas e inmunológicas derivadas de un consumo elevado (> 15% del total energético).

4. Efectos de los micronutrientes en la carcinogénesis

La mayoría de los estudios evidencian que los diversos micronutrientes son importantes en la prevención del cáncer (63-76, 78-102). En los trabajos epidemiológicos se observa que las dietas ricas en frutas y vegetales se asocian a ingestas bajas energéticas y de grasa animal, pero su efecto preventivo contra el cáncer aún persiste independientemente de estos dos factores. Además, también se ha observado que los suplementos farmacológicos no son tan efectivos como las dietas ricas en frutas y vegetales.

Para una mejor exposición agruparemos a los numerosos micronutrientes en tres apartados: vitaminas, minerales-oligoelementos, y otras sustancias fitoprotectoras.

4.1. Vitaminas

Las vitaminas más estudiadas en su relación con la carcinogénesis son la A, C, E, folatos y B₁₂.

4.1.1. Vitamina A (63-65)

Las formas naturales de vitamina A (retinol, retinal, ácido retinoico y los carotenoides o precursores vegetales) se han estudiado extensamente en animales y humanos por su eficacia en la prevención del cáncer.

Fuentes

Los carotenoides constituyen el principal aporte dietético de vitamina A. Entre ellos el más abundante es el

β-caroteno que se encuentra en mayor concentración en vegetales anaranjados, frutas y plantas de hojas verde-oscuro (zanahorias, boniatos, calabazas, calabacines, cantalupo -melón pequeño de corteza rugosa y pulpa anaranjada-, albaricoques, mangos, espinacas, coles y endivias). Menos frecuente es el α-caroteno, contenido principalmente en carlotas, calabazas y aguacates. Otro grupo importante son los carotenoides xantofílicos, que incluyen la luteína (espinacas, coles, lechugas, judías verdes), el licopeno (tomates, sandías, pomelos, guabajas) y la criptoxantina (mangos, papayas, calabazas, cquis, pimientos rojos). El aceite rojo natural no refinado de palma contiene grandes cantidades de α y β carotenos, pero su proceso de industrialización, necesario para su comercialización, destruye la mayoría de carotenoides y le da un color más claro. El retinol se encuentra sólo en alimentos de origen animal, como hígado, leche y derivados, aceites de hígado de pescados y yema del huevo.

Funciones

La mayoría de los carotenoides se convierten en la vitamina A que el organismo requiere para el normal crecimiento, desarrollo y diferenciación tisular. También actúan como antioxidantes naturales.

Riesgo de cáncer

Hay suficiente evidencia de que las dietas altas en carotenoides protegen contra el riesgo de cáncer en general y especialmente de pulmón, esófago, estómago, colon, recto, mama y cérvix; en menor proporción de laringe, ovario, endometrio y vejiga urinaria. Los mecanismos implicados son los siguientes:

1. Capacidad antioxidante: son eficaces queladores de las moléculas reactivas de oxígeno, pudiendo bloquear y eliminar directamente los radicales libres. Los licopenos exhiben la mayor capacidad antioxidante, seguidos de los β-carotenos y de la luteína.
2. Autorregulación de la red de comunicación intracelular, modulando el desarrollo celular, mediante la expresión de genes inducidos por carotenoides. Ese efecto, que es independiente de los restantes, lo presentan de mayor a menor intensidad los β-carotenos, α-carotenos, licopenos, criptoxantinas y luteínas. Este mecanismo lo presentan los diversos análogos sintéticos de la vitamina A que han sido extensamente estudiados en humanos y que en los últimos años están siendo utilizados en la prevención y tratamiento de diversas neoplasias humanas.
3. Regulación de la diferenciación celular epitelial.

4. Inhibición de la proliferación celular.
5. Incremento de la capacidad inmunológica.
6. Inhibición de la mutagénesis inducida por los agentes físicos cancerígenos.
7. Reducción del daño nuclear ocasionado por cancerígenos químicos y biológicos.

Los estudios relacionados con los suplementos nutricionales de vitamina A no han demostrado su utilidad en la reducción del riesgo de cáncer. Por la inherente toxicidad de estos productos farmacológicos no se conocen los efectos que dosis moderadas-altas tendrían en su efecto preventivo neoplásico.

4.1.2. Vitamina C (66-70)

La vitamina C o ácido ascórbico constituye el micronutriente más extensamente estudiado en su relación con la carcinogénesis. Numerosos estudios experimentales y epidemiológicos han proporcionado evidencia convincente de que las dietas con un consumo elevado de vitamina C (frutas y vegetales) reducen el riesgo de cáncer de diversas localizaciones, actuando como factor independiente de los restantes componentes bioactivos nutricionales.

Fuentes

La vitamina C está contenida en numerosos vegetales, tubérculos, frutas y en la leche fresca. Los alimentos específicos con mayor contenido incluyen: brécol, coles, repollos y otros vegetales de hojas verdes, pimientos, tomates, calabazas, patatas, mandiocas, ñames, cítricos, mangos, kiwis, papayas, bananas, fresas y melones. Al ser hidrosoluble, abunda en los zumos de las frutas mencionadas. También se añade a diversos alimentos para su conservación como antioxidante. La vitamina C es termolábil y se oxida con facilidad por la acción de la oxidasa ácido ascórbica.

Funciones

Constituye uno de los componentes más importantes del sistema de defensa antioxidante. Facilita la biodisponibilidad del calcio en los huesos y en la luz vascular. Incrementa la absorción de hierro no ligado a la hemoglobina. Está asociado a funciones bioquímicas del sistema inmunológico. Cataliza las reacciones de hidroxilación necesarias para la síntesis de colágeno, aumentando la resistencia de las membranas basales de los epitelios.

Riesgo de cáncer

El consumo elevado de alimentos en vitamina C disminuye el riesgo global de cáncer, siendo más evidente en las siguientes localizaciones: estómago, cavidad oral,

faringe, esófago, pulmón, páncreas, cérvix uterino, laringe, colon, recto, mama y vejiga. Los mecanismos implicados en la reducción del riesgo neoplásico son los siguientes:

1. El más importante es que constituye el antioxidante hidrosoluble más abundante del organismo humano y el único que puede ser regenerado cuando se oxida. Por ello es capaz de detoxificar carcinógenos y bloquear el daño del ADN.
2. Neutraliza, elimina y reduce los nitritos, transformándolos en óxido nítrico. Así evita que los nitritos reaccionen con las aminas dando lugar a la formación de nitrosaminas y otros compuestos N-nitrosos, sustancias conocidas como carcinógenos químicos potentes.
3. Al acelerar e incrementar la síntesis de proteínas conectivas, fundamentalmente colágeno, aumenta la integridad de las matrices intra e intercelulares. Todo ello frena y dificulta el crecimiento tumoral y su capacidad invasiva.
4. Efectos beneficiosos en el sistema inmune de vigilancia antitumoral.

El aporte diario necesario de vitamina C, así como de las sustancias vitamínicas, están basadas en las cantidades mínimas necesarias para evitar las enfermedades carenciales ocasionadas por su déficit nutricional. Cada vez existe mayor evidencia de que son necesarios mayores aportes para optimizar sus efectos antitumorales (ver apartado de antioxidantes).

4.1.3. Vitamina E (69-73)

Los estudios epidemiológicos realizados en los diversos tocoferoles que engloba la vitamina E, en contraste con los de la vitamina A y C, proporcionan menor evidencia del papel protector en el riesgo de cáncer. No obstante, los trabajos experimentales en animales proporcionan datos muy convincentes sobre la inhibición de la carcinogénesis.

Fuentes

Se encuentra en aceites vegetales (maíz, soja, cártamo, semilla de algodón, etc) y derivados (margarina, mayonesa, etc); cereales en grano, germen de trigo y semillas. La forma natural y biológicamente más activa es el α -tocoferol, el cual se pierde o se transforma en γ -tocoferol al procesar, preparar y almacenar los alimentos.

Funciones

Es el principal antioxidante liposoluble del organismo humano. Interviene en las funciones inmunes, neurológicas y aumenta la resistencia de los hematíes a su lisis.

Riesgo de cáncer

Las dietas con consumos altos de vitamina E se asocian a una menor incidencia de cáncer de pulmón, cérvix uterino, colon y recto. También se ha demostrado que los niveles séricos de vitamina E en personas que posteriormente desarrollaban una neoplasia eran un 3% menores que en los casos controles. Los mecanismos implicados son los siguientes:

1. Principal antioxidante encontrado dentro de las membranas lipídicas del organismo. Protege a los ácidos grasos poliinsaturados de las membranas celulares de su oxidación mediante el bloqueo de la molécula de oxígeno y radicales libres. La oxidación genera malondialdehído que es mutagénico, además de producir radicales libres que dañan el ADN y otras estructuras celulares. Después de interaccionar con los radicales libres, la forma activa de la vitamina E puede ser regenerada por el glutatión reducido, el ubiquinol y la vitamina C.
2. Presenta capacidad para conservar a los carotenoides y al selenio en su estado reducido, incrementando así sus propiedades antioxidantes.
3. También inhibe la formación de nitrosaminas.

4.1.4. Folatos - Vitamina B₁₂ (74-76)

Diversos estudios han demostrado que las dietas altas en folatos, vitamina B₁₂ y otras sustancias donantes de metilos (colina y metionina) reducen el riesgo de cáncer y sus déficits dietéticos lo incrementan.

Fuentes

Los folatos, y en concreto el ácido fólico, se encuentran en numerosos vegetales de hojas verdes (su nombre deriva de la palabra follaje), cereales en grano y legumbres. La vitamina B₁₂ además de ser sintetizada por la flora colónica también se encuentra en alimentos de origen animal.

Funciones

Por su función donante de grupos metilos intervienen activamente en la síntesis de lipoproteínas, membranas celulares y ADN. Intervienen en la hematopoyesis, sobretodo en la serie roja. El ácido fólico es un importante agente neuromorfológico.

Riesgo de cáncer

Las dietas altas en folatos y vitamina B₁₂ disminuyen el riesgo de cánceres de colon, recto e hígado. Los mecanismos implicados son los siguientes:

1. Acción estabilizadora del ADN por la metilación de la secuencia de nucleótidos citosina, citosina, gua-

nina, guanina (CCGG) regulando la infra o sobreexpresión de protooncogenes-oncogenes, principalmente de la familia c-myc, c-fos y c-Ha-ras.

2. Bloqueo y desactivación de diversos agentes cancerígenos lipotropos.

4.1.5. Antioxidantes (68, 69, 76-80)

El metabolismo del O₂ mediante la reducción tetravalente por la cadena de transporte de electrones mitocondriales, está considerado como un mecanismo biológico seguro. No obstante, la reducción univalente extramitocondrial (afecta al 2% del oxígeno), genera productos altamente reactivos (aniones superóxidos, peróxidos de hidrógeno, radical hidroxido, etc) que son los denominados "radicales libres". Dañan las proteínas, ácidos grasos y nucleicos (ADN y ARN) alterando su estructura y función. Favorecen las reacciones metabólicas que activan los cancerígenos ambientales. La supervivencia sería imposible si las células no dispusieran de un sistema antioxidante efectivo. El daño oxidativo sobre el ADN es de una frecuencia diaria de 10.000 veces por célula. La mayor parte del daño, pero no todo, es corregida por los mecanismos y sistemas de inmunovigilancia y reparación del ADN (77).

Los suplementos farmacológicos de los agentes antioxidantes en cantidades mayores a los obtenidos en dietas de alto contenido, producen resultados contradictorios respecto a la prevención del cáncer. Probablemente reflejan la complejidad de las mezclas de los innumerables microconstituyentes naturales contenidos en dietas ricas en alimentos derivados de plantas. Otros micronutrientes antioxidantes son el selenio, fitoestrógenos, glutatión y algunos fenoles y flavonoides. Recientemente un estudio ha demostrado que suplementando la dieta de gestantes con vitamina A, C, E y ácido fólico, se ha reducido en un 50% la incidencia de tumores del SNC en sus hijos durante los primeros 5 años de vida (80). Probablemente las necesidades diarias de las mencionadas vitaminas para obtener los máximos efectos o beneficios antioxidantes, deben ser superiores a las recomendadas oficialmente, que están basadas para la prevención de las enfermedades carenciales (69). Pero actualmente, los datos disponibles son insuficientes para recomendar que dosis de suplementos vitamínicos son los óptimos para la prevención del cáncer (78).

4.2. Minerales - Oligoelementos

(13, 27, 31, 32, 81-86)

Entre los minerales y los oligoelementos, los más estudiados con relación a la carcinogénesis han sido el calcio (junto con la vitamina D), selenio, yodo y hierro

(13, 32, 81-86). Los resultados deben ser interpretados con prudencia porque las posibilidades de confundirse con otros constituyentes dietéticos son considerables (31).

Fuente (13-31)

El calcio se obtiene de alimentos de origen animal y vegetal. Los de mayor contenido son la leche y productos lácteos, así como el pescado pequeño si se ingiere íntegramente. Diversos alimentos de origen vegetal contienen calcio pero también sustancias que reducen su absorción como oxalatos (cacao, espinacas, ruibarbo) y fitatos (cereales en grano).

El selenio está contenido en cereales, carne y pescado. Los cereales proporcionan casi el 50% del selenio dietético, pero sus concentraciones son muy variables dependiendo de la riqueza en el suelo.

El hierro ligado al anillo hem, fácilmente absorbible, solo se encuentra en alimentos animales como la carne y derivados, pescado y productos sanguíneos. Diversos productos como vegetales, cereales y legumbres también proporcionan hierro al organismo humano.

Los únicos alimentos con un contenido notable de iodo son los mariscos y las algas marinas, aunque diversos vegetales también lo presentan dependiendo de las concentraciones del suelo.

Funciones (27, 31)

El calcio, además de realizar múltiples funciones (metabolismo óseo, actividad nerviosa y muscular, etc), interviene en el control de la diferenciación y proliferación celular a través de la expresión de genes específicos.

El selenio aunque no es antioxidante "per se", al formar parte del enzima glutatión peroxidasa, protege contra el daño oxidativo tisular. El enzima está localizado en el citoplasma y matriz mitocondrial y elimina las peroxidases orgánicas celulares.

El hierro interviene en el crecimiento y función celular. Es un componente fundamental de diferentes enzimas con diversas funciones, participando activamente en el metabolismo oxidativo intracelular. También cataliza la generación de radicales libres, por ello su metabolismo está estrictamente regulado para reducir la posibilidad de daño oxidativo celular. Mayoritariamente está ligado a proteínas, las cuales preservan su participación en la generación de radicales libres.

El yodo forma parte de las hormonas T₃ y T₄, interviniendo en el mantenimiento de la tasa metabólica, regulando la energía celular y la integridad del tejido conectivo.

Riesgo de cáncer (13, 31, 81-86)

Las dietas altas en calcio y en zonas geográficas con suficiente exposición a la luz solar (efecto de la radiación ultravioleta en la síntesis de vitamina D) reducen el riesgo de cáncer de colon, mama y próstata.

El aporte de alimentos ricos en selenio disminuye el riesgo neoplásico en pulmón, mama, esófago, estómago, recto, útero, hígado y tiroides. Los mecanismos implicados son:

1. Acción antioxidante mediante el enzima glutatión peroxidasa, potente catabolizador de peróxidos orgánicos.
2. Efecto supresor de la proliferación celular.
3. Incremento de la respuesta inmune.
4. Modulación del metabolismo de diversos carcinógenos, generando compuestos menos tóxicos.

Las ingestas muy bajas o muy altas de yodo incrementan el riesgo de cáncer de tiroides, asociándose las deficiencias con la variedad de carcinoma folicular y las excesivas con la variedad papilar.

Las dietas con un consumo elevado de hierro parecen incrementar el riesgo de cáncer de hígado, colon y recto. El mecanismo hipotéticamente implicado es el aumento de radicales libres.

4.3. Fitoprotectores

(30, 31, 36, 37, 87-102)

Los alimentos vegetales, además de los microconstituyentes que convencionalmente se han identificado como nutrientes (vitaminas y minerales-oligoelementos específicos), contienen numerosos compuestos con capacidad biológica. Hasta la década de los 70 las vitaminas y minerales eran sus únicos productos relevantes para la salud humana por su protección contra las enfermedades deficitarias. Posteriormente emergió el concepto de que dosis superiores a las preventivas podían tener efectos más saludables. Recientemente se ha observado que otros microconstituyentes pueden ser protectores contra enfermedades crónicas, incluso en ausencia de estados carenciales. Estos constituyentes todavía no son considerados como nutrientes esenciales y genéricamente se denominan como fitoprotectores, compuestos bioactivos o fitoquímicos (30, 31, 37, 87).

Entre las numerosas familias de fitoprotectores, solo comentaremos las que evidencian un mayor efecto antitumoral. De todas formas los únicos estudios específicos en humanos son los de la familia allium ya que de los restantes solo hay datos globales del consumo de alimentos vegetales y de resultados en animales de experimentación (31, 88, 89, 93, 94).

4.3.1. *Allium* (87, 88, 90, 93, 94)

Los compuestos bioactivos de la familia *allium* (ajos, cebollas, cebolletas y cebollinos) proporcionan sus aromas y sabores característicos. Contienen azufre en forma de sulfuros. En el ajo el aminoácido allín se transforma enzimáticamente en allicín cuando se aplastan sus dientes. El allicín es muy inestable y se convierte rápidamente en compuestos organosulfurados. El ajo también contiene allixín que es un derivado fenólico. Estudios epidemiológicos demuestran que su consumo elevado se asocia a una reducción del cáncer de estómago. Entre los mecanismos implicados destacan la inducción de sistemas enzimáticos detoxificantes, bloqueo de la reducción de nitratos a nitritos y efecto antibacteriano contra el *H. pylori*.

4.3.2. *Dithioltionas* (87-90, 95)

Se encuentran en el grupo de las crucíferas y otros vegetales de hojas verdes (coliflor, variedades de coles, lechugas, acelgas, brécol, etc) y abarcan a isotiocianatos, bencilisotionatos, fenetilisotionato y sulfuraphane. Contienen azufre con un anillo pentacíclico. Estudios experimentales sugieren un efecto protector antineoplásico basado en la inhibición de enzimas activadora de carcinógenos, inducción de enzimas detoxificantes y supresión del crecimiento celular en las primeras fases de la oncogénesis.

4.3.3. *Polifenoles* (87-90, 96-98)

Se encuentran en gran variedad de vegetales y frutas frescas. Uno de sus componentes más activo es el ácido elálgico, abundante en la fruta fresca y frutos secos (fresas, frambuesas, moras, nueces, pacanas). Inducen diversos sistemas enzimáticos de detoxificación. Algunos compuestos inhiben las reacciones de n-nitrosación por bloqueo del nitrato, transformándolo en compuestos c-nitrosfenólicos. También bloquean diversos carcinógenos, reduciendo la biodisponibilidad de benzopirenos en el tracto gastrointestinal. Otros polifenoles (tés verdes) demuestran actividad antioxidante.

4.3.4. *Fitoestrógenos* (89-91)

Incluyen las isoflavonas presentes en numerosos cereales y legumbres y los lignanos en cereales en grano, semillas y frutas. Son compuestos difenólicos con diversos efectos biológicos: antivirales, antiproliferativos e inhibidores del crecimiento celular. Algunos fitoestrógenos son débilmente estrogénicos y pueden competir con las hormonas esteroideas por enzimas y receptores

comunes. Al modificar el metabolismo hormonal esteroideo pueden modular y reducir el riesgo de los tumores hormonodependientes (mama, endometrio, ovario y próstata).

4.3.5. *Flavonoides* (87-91, 99, 100)

Engloban a más de 2.000 sustancias con una estructura de dos anillos bencénicos ligados a un anillo pirano heterocíclico. Presentes en frutas, vegetales, cafés, té, colas y algunas bebidas alcohólicas. Los más estudiados son la quercitina, kaerCIFerol, miricetina, tangeretina, nobiletina y rutina. La subclase flavonoide incluye a flavonas, flavonoles, flavononas y flavonas metiladas y o-glicósidos de los flavonoles y flavononas. La mayoría están en forma de glicósidos. En las plantas actúan como antioxidantes potentes e inhiben el enzima p450, son quelantes de metales y repelentes de virus, hongos y animales vegetarianos.

4.3.6. *Terpenoides* (87-91)

Constituyen un numeroso grupo de compuestos formados por la repetición de la unidad isoprenoide. Los más importantes son el D-limonene, geraniol, mentol y carvone. El D-limonene es el principal componente del aceite de corteza de cítricos, siendo usado como saborizante de bebidas, helados, dulces, gelatinas, pudings y chicles. El efecto antitumoral se basa en la inducción de la enzima glutatión transferasa.

4.3.7. *Saponinas* (88-91)

Contenida en diversos vegetales, especialmente en la soja. Son glicósidos anfifílicos caracterizados por propiedades surfactantes. En el tubo digestivo se unen a los ácidos biliares y colesterol reduciendo su absorción y recirculación. Exhiben efectos citotóxicos, inhiben el crecimiento celular, y disminuyen la síntesis de ADN en varios tipos celulares, especialmente en la mucosa colónica.

4.3.8. *Ácido fítico* (88-91, 101)

También designado como hexafosfato de inositol, se encuentra en cereales, nueces, legumbres y semillas. En estudios experimentales, además de reducir la proliferación celular, incrementa la diferenciación de células malignas revirtiéndolas a genotipos normales.

4.3.9. *Clorofila* (88-91, 102)

Sustancia omnipresente en los alimentos vegetales especialmente de hojas verdes. Se transforma en feofitina, pirofeofitina y feoforbide en los vegetales procesa-

dos y tras la ingestión humana. Pueden ser útiles en la prevención del cáncer mediante el bloqueo de sustancias mutagénicas y diversos carcinógenos como el metilcolandreno y compuestos n-nitrosos.

5. Métodos de procesamiento de los alimentos

Los métodos de procesamiento de los alimentos, incluyendo las tareas agrícolas, manufacturación, almacenamiento, preservación y preparación culinaria, pueden afectar directa e indirectamente el riesgo de cáncer (13, 29, 31, 32). Este apartado lo agruparemos en contaminantes, sal-refrigeración, alimentos curados-ahumados y métodos de cocción.

5.1. Contaminantes

Muchos de los alimentos, incluida el agua, contienen residuos de sustancias químicas usadas en la agricultura, ganadería, manufacturas de alimentos y otras industrias (13, 26, 27, 30, 31, 92, 103-108). Estudios experimentales, ratificados en exposiciones laborales y accidentes industriales, demuestran que muchas sustancias químicas a dosis elevadas son peligrosas para la salud humana incrementando el riesgo de cáncer. Por ello diversos organismos nacionales e internacionales regulan y controlan su uso para mantener un desarrollo industrial aceptable con unas mínimas normas de seguridad en el plano ecológico y en la salud humana (13, 27, 30, 103).

5.1.1. Pesticidas (13, 31, 103, 104)

Aunque se han utilizado secularmente, los métodos modernos de agricultura han incrementado considerablemente el uso de los pesticidas.

Los pesticidas organoclorados persisten en el medio ambiente y se acumulan en los alimentos y en el cuerpo humano. El más conocido es el DDT (diclorodifeniltricloroetano) considerado carcinógeno humano y asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama. El uso de estos pesticidas está prohibido o muy restringido en los países con normas de regulación. Actualmente se han reemplazado por los organofosforados y carbamatos que aunque pueden ser tóxicos agudos no persisten en el medio ambiente y no son carcinógenos en animales de experimentación.

Basándose en los datos disponibles, no hay evidencia directa de que los residuos de pesticidas, con la excepción del DDT, cuando son regulados y monitorizados, afecten significativamente el riesgo de cáncer humano.

5.1.2. Herbicidas (26, 30, 105)

Su uso agrícola también se ha incrementado en las últimas décadas. De los diversos herbicidas, el 2,4-D y el 2,4,5-T son clorinados y persisten largo tiempo en el medio ambiente. El último fue uno de los componentes del gas defoliante naranja usado por EE.UU. en la Guerra del Vietnam. Ambos son considerados como posibles carcinógenos humanos. De los restantes herbicidas, si se usan respetando las normas de empleo y se monitorizan sus restos en los alimentos, no hay evidencia de que afecten significativamente al riesgo de cáncer.

5.1.3. Fertilizantes (27, 29, 106)

El uso abusivo de fertilizantes nitrogenados se ha incrementado notablemente en la 2ª mitad del siglo XX generando mayores concentraciones de nitratos en las cosechas y contaminando los acuíferos subterráneos. La estimación del consumo de nitratos en los alimentos es del rango de 30-185 mg/día y el nivel de concentración del agua potable debe ser inferior a 50 mg/l, cifra sobrepasada en muchas regiones agrícolas. Además los nitratos se usan para conservar alimentos animales. Se reducen fácilmente a nitritos, siendo los precursores de las nitrosaminas, consideradas como carcinógenas humanas. Es recomendable utilizar métodos alternativos en el abono agrícola.

5.1.4. Drogas vegetarianas (30, 107)

Las modernas técnicas ganaderas utilizan drogas para tratar y prevenir enfermedades infecciosas y para acelerar el desarrollo e incrementar el peso. Algunos antibacterianos y hormonas que han evidenciado potencial carcinogénico en animales de experimentación se han retirado del mercado. Diversos anabólicos se usan en cría de animales para prevenir y terminar embarazos, incrementar el peso y la producción de leche. Aunque algunas de estas sustancias se consideran como posibles agentes cancerígenos, las concentraciones en los productos cárnicos son insuficientes si se usan según las normas legales y no parece modificar el riesgo de cáncer en las personas de forma aislada.

5.1.5. Envoltorio (13, 108)

Muchos alimentos y bebidas contienen restos de químicos usados en el envoltorio por la migración por contacto durante su procesamiento, almacenamiento y preparación del alimento. En los últimos años el uso de materiales poliméricos y plásticos ha aumentado considerablemente.

Los materiales poliméricos usados en el envoltorio son inertes, pero sus monómeros como el cloruro de vinilo y el acronitrilo pueden migrar dentro de los alimentos. También sucede lo mismo en los envoltorios plásticos con los ftalatos. Además de ser mutagénicos y cancerígenos en animales, el cloruro de vinilo es considerado como carcinógeno humano seguro, el acrilonitrilo y acrilamida como carcinógenos probables y el di-(2-etilhexil)-ftalato está clasificado como posible carcinógeno humano. Por la ausencia de estudios cuantificando su ingesta dietética no hay datos sobre su repercusión en el riesgo de cáncer.

5.2. Sal-Refrigeración

Entre las diversas técnicas tradicionales utilizadas para conservar los alimentos, destaca el uso de la sal. También se usa en la industria como preservante y saborizante, por lo que las dietas de los países occidentales contienen altas cantidades de sal. Las dietas ricas en salazones (carne, pescado, vegetales, etc) también aportan sal en exceso. Todas estas ingestas se asocian a un mayor riesgo de cáncer nasofaríngeo y de estómago. Los mecanismos implicados son la toxicidad directa sobre las membranas digestivas superiores, permitiendo una mayor penetración de carcinógenos químicos y acción favorecedora del *H. pylori* (13, 30, 109, 110).

A medida que el uso industrial y doméstico de la refrigeración ha aumentado, el consumo de la sal en la conservación y preparación de los alimentos ha disminuido. Además permite conservar idóneamente las frutas y vegetales, pudiéndose consumir durante todo el año. De esta forma protege de los cánceres asociados a dietas pobres en vegetales y frutas. La cadena del frío también evita la contaminación bacteriana y retrasa la fermentación y deterioro de los alimentos disminuyendo el aporte de sustancias mutagénicas y cancerígenas al organismo humano. Por todo ello la refrigeración se asocia a un menor riesgo neoplásico global en especial de los tumores digestivos (29, 30, 111).

5.3. Alimentos curados-ahumados

Ambos procesos también constituyen métodos de conservación de los alimentos secularmente usados. Actualmente aún se consumen como partes primordiales de algunas dietas. Los alimentos son curados mediante la inmersión o inyección de soluciones de nitratos, nitritos, sal y otros condimentos. Los nitratos y nitritos protegen contra patógenos anaerobios y colorean agradablemente la carne. La ahumación consiste en la exposición al humo generado por la combustión de madera o carbón de la carne y pescado. Durante el proceso los alimentos absorben los hidrocarburos policíclicos

que son sustancias cancerígenas. Los alimentos curados también pueden ser ahumados (13, 27, 31).

Las dietas altas en alimentos curados y ahumados presentan un mayor riesgo de cáncer de estómago, colon, recto y páncreas. Actualmente en los países occidentales, para reducir el aporte de componentes n-nitrosos, se limita la cantidad de nitratos usados y se añade a la solución de cura inhibidores de la nitrosación como el ácido ascórbico (30, 111, 112).

5.4. Cocción

La mayoría de alimentos son cocinados antes de su ingestión. Las diversas formas de cocinar las comidas son características intrínsecas de las civilizaciones en su vida familiar y social. Numerosos trabajos epidemiológicos han estudiado la relación entre el riesgo de cáncer y el consumo de alimentos cocinados, especialmente en los preparados a altas temperaturas (111, 113-119).

Los diferentes métodos de cocción exponen los alimentos a diferentes temperaturas, produciendo diferentes grados de desnaturalización de sus principios inmediatos con modificaciones adicionales por el consumo de aceites o grasas. Cocinar al vapor, guisar, estofar, y hervir, exponen los alimentos a temperaturas que no sobrepasan los 100° C. El método de freír alcanza entre 180-200° C. El horneado, asado y la cocción con microondas, exponen los alimentos a temperaturas de hasta 200° C. Asar en parrilla o a las brasas, alcanzan hasta los 400° C, y pueden exponer los alimentos a la acción directa de las llamas del carbón o de la madera. Este método genera diversos mutágenos, siendo los más importantes los hidrocarburos policíclicos aromáticos y las aminas heterocíclicas, siendo algunos de ellos carcinógenos. Freír también genera aminas heterocíclicas (113, 119).

El asado en parrilla de las carnes y derivados, el pescado y otros alimentos con el intenso calor de la llama directa, produce en un goteo de la grasa en el fuego caliente. A su vez genera llamas y vapores conteniendo diversos hidrocarburos policíclicos aromáticos como el benzopireno y el dibenzoantraceno. Estos químicos se adhieren a la superficie del alimento y su formación y penetración en los alimentos es directamente proporcional a las temperaturas alcanzadas. Estos carcinógenos también están presentes en el humo del tabaco e intervienen activamente en la génesis de los cánceres asociados al tabaquismo. En animales de experimentación y en líneas celulares humanas, además de su acción directa sobre el ADN, alteran importantes sistemas enzimáticos (citocromo p450, glutatión transferasa, glucoronil transferasa, etc) vitales en el control del crecimiento y diferenciación celular (111, 113, 118).

Las aminas heterocíclicas también se forman en las superficies bronceadas y/o chamuscadas de los alimentos cocinados a altas temperaturas. Las predominantes son los amino-imidazoles y las amino-carbolines. Se forman por la desnaturalización de la creatina, creatinina y otros aminoácidos e hidratos de carbono. Específicamente es la combustión del jugo de la carne la que genera estos carcinógenos. Se ha comprobado que un breve precalentamiento de la carne cruda por microondas reduce el acúmulo de estas sustancias, al eliminar con el jugo la mayoría de la creatinina (116). También actúan directamente sobre el ADN y alteran diversos sistemas enzimáticos (n-acetiltransferasa, citocromo p450, etc). También generan neoplasias muy diversas en animales de experimentación y se consideran como carcinógenos humanos seguros, pudiendo atravesar la barrera placentaria y asociarse a neoplasias infantiles y en épocas adultas (113-115, 117, 119).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Los factores dietéticos están asociados al 35% de las muertes por cáncer.
2. Son necesarios largos periodos de exposición para que los factores dietéticos modifiquen el riesgo de cáncer.
3. La introducción de hábitos dietéticos para la prevención del cáncer deben introducirse a partir del 2º-3º año de vida.
4. La mayoría de los alimentos diarios deben ser de origen vegetal (cereales, legumbres, verduras, hortalizas y frutas).
5. Consumir preferentemente alimentos naturales y frescos.
6. Limitar la ingesta de alimentos animales particularmente los de contenido graso.
7. Favorecer la actividad física regular para mantener durante el crecimiento tallas en percentiles iguales o superiores al peso.
8. Usar la cadena del frío para conservar los alimentos y recomendar métodos de cocción que no sobrepasen los 100° C.
9. Reducir la ingesta de alimentos salados, curados y ahumados.
10. Evitar el consumo de alcohol en niños y adolescentes, limitándolo en la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saracci R. Neoplasms. En: Detels R, Holland WW, McEwen J, Omenn GS, eds. Oxford Textbook of Public Health. 3ª edición. New York: Oxford Univ Press; 1997. p. 1043-63.
2. Moller H, Cardis E, Krewski D, Moolgarkar S, Woodward A, Zeise L. Quantitative estimation and prediction of human risks of cancer. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France. IARC Sci Publ; 1995:131.
3. Ponder BAJ. Genetic predisposition to cancer. En: Holland JF, Frei III E, Bast Jr RC, Kufe DW, Morton DL, Weichselbaum RR, eds. Cancer Medicine. 4ª edición. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997:245-60.
4. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1993. Tables and Graphs (NIH Publ 96-2789) Bethesda, MD. National Cancer Institute; 1995.
5. Ferris i Tortajada J, García i Castell J, López Andreu JA. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (Parte I). Rev Esp Pediatr 1998;54:245-52.
6. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW, Robison LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemias (United States): a report from the Children's Cancer Group. Cancer Causes Control 1996;7:581-90.
7. Blot WJ, Henderson BE, Boice Jr JD. Childhood cancer in relation to cured meat intake: review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 1999;34:111-8.
8. Preston-Martin S, Pogoda JM, Mueller BA, Holly EA, Lijinsky W, Davis RL. Maternal consumption of cured meats and vitamins in relation to pediatric brain tumors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996;5:599-605.
9. Mettlin C. Dietary cancer prevention in children. Cancer 1993;71:3367-9.
10. Oliveira SA, Christos PJ, Berwick M. The role of epidemiology in cancer prevention. Proc Soc Exp Biol Med 1997; 216:142-50.
11. Kipnis V, Carrol RJ, Freedman LS, Li L. Implications of a new dietary measurement error model for estimation of relative risk: application to four calibration studies. Am J Epidemiol 1999;150:642-51.
12. Greenland S. Concepts of validity in epidemiological research. En: Detels R, Holland WW, McEwen J, Omenn GS, eds. Oxford Textbook of Public Health. 3ª edición. New York: Oxford Univ Press; 1997. p. 597-615.
13. National Research Council. Carcinogens and Anticarcinogens in the Human Diet. NRC. Washington, DC: National Academy Press; 1996.
14. Gritz ER, Bastani R. Cancer prevention-behavior changes: the short and the long of it. Prev Med 1993;22:676-88.
15. Greenwald P. NCI cancer prevention and control research. Prev Med 1993;22:642-60.
16. Wallin E, Bremberg S, Haglund B, Holm LE. Cancer prevention in schools: design and pilot testing of a nutritional curriculum for mid-adolescent. J Cancer Educ 1993;8:145-50.

17. Epstein SS. Evaluation of the national cancer program and proposed reforms. *Am J Ind Med* 1993;24:109-33.
18. Kanstrom L, Holm LE. Promoting dietary change in the Stockholm Cancer Prevention Program. *Cancer Detect Prev* 1992;16:203-10.
19. Bowman LC, Williams R, Sanders M, Ringwald-Smith K, Baker D, Gajjar A. Algorithm for nutritional support: experience of the metabolic and infusion support service of St Jude Children's Research Hospital. *Int J Cancer* 1998; 11:76-80.
20. Andrassy RJ, Chwals WJ. Nutritional support of the pediatric oncology patient. *Nutrition* 1998;14:124-9.
21. González Requejo A, Madero L, Pedrón C. Soporte nutricional en el niño con cáncer. *Rev Esp Pediatr* 1995;51: 311-7.
22. Bodanszky HE. Nutrition and pediatric cancer. *Ann N Y Acad Sci* 1997;824:205-9.
23. Pedrón Giner C. La alimentación extrahospitalaria del niño con cáncer. *Acta Pediatr Esp* 1999;57:381-4.
24. Boyden S. Western civilization in biological perspective: Patterns in biohistory. Oxford: Oxford Univ Press; 1988.
25. Hayden B. Subsistence and ecological adaptations of modern hunter/gatherers. En: Harding RSO, Teleki G, eds. *Omnivorous primates: gathering and huntings in human evolution*. 1ª edición. New York: Columbia Univ Press; 1981. p. 344-421.
26. Organización Mundial de la Salud. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. OMS Serie Informes Técnicos nº 797. Ginebra; 1990.
27. National Research Council. Diet and health: implications for reducing chronic disease risk. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
28. Shetty PS, James WPT. Nutrition. En: Detels R, Holland WW, McEwen J, Omenn GS, eds. *Oxford Textbook of Public Health*. 3ª edición. New York: Oxford Univ Press; 1997. p. 157-74.
29. Chief Medical Officer's Committee on Medical Aspects of Food. Nutritional aspects of the development of cancer. Department of Health. Report on Health and Social Subjects, nº 48. London: Stationery Office; 1998.
30. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. Washington, DC: WCRF-AICR; 1997.
31. World Cancer Research Fund World Cancer Research Fund. Diet and Cancer: a review of the literature on genetics, cellular and physiological mechanisms. London: WCRF; 1994.
32. Griffiths K, Adlercreutz H, Boyle P, Denis L, Nicholson RI, Morton MS. Nutrition and Cancer. Oxford: Isis Med Media; 1996.
33. Doll R, Peto R. The causes of cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308.
34. Newberne PM, Rogers AE. The role of nutrients in cancer causation. En: Hayashi Y, ed. *Diet, Nutrition and Cancer*. 1ª edición. Tokyo: Sci Press; 1986. p. 205-22.
35. Micozzi MS, Moon TE. Macronutrients: investigating their role in cancer. New York: Marcel Dekker; 1992.
36. Willet WL. Micronutrients and cancer risk. *Am J Clin Nutr* 1994;59(Supl 5):1162-5.
37. American Cancer Society 1996 Advisory Committee on Diet, Nutrition and Cancer Prevention. Guidelines on diet nutrition and cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *Ca-A Cancer J Clin* 1996;46:325-41.
38. Canadian Cancer Society. Health eating: reducing your risk of cancer. Toronto: Canadian Cancer Society; 1992.
39. Hill MJ. Diet, physical activity and cancer risk. *Public Health Nutr* 1999;2:397-401.
40. Albanes D. Energy balance, body size and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10:283-303.
41. Shephard RJ. Exercise in the prevention and treatment of cancer: an update. *Sports Med* 1993;15:258-80.
42. McTiernan A, Ulrich C, Slaters, Potters J. Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms. *Cancer Causes Control* 1998;9:487-509.
43. Kampert JB, Whittermore AS, Paffenbarger RSD. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 1988;128:962-79.
44. Giovannucci E. Nutritional factors in human cancers. *Adv Exp Med Biol* 1999;472:29-42.
45. US Department of Health and Human Services. The Surgeon General's Report on Nutrition and Health. Washington, DC, 1988. DHHS Publ nº 88-50210.
46. Englyst HN, Kingman SM. Carbohydrates. En: Garrow JS, James WPT, eds. *Human Nutrition and Dietetics*. 9ª edición. Edinburgh: Churchill-Livigtone; 1993. p. 221-63.
47. Holland B, Unwin ID, Buss DH. Cereals and cereals products. The third supplement to McCance and Widdowson's *The Composition of Foods*. London: Royal Society of Chemistry/Ministry of Agriculture, Fisheries and Foods; 1988.
48. Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, Eastwood MA. Fecal weight, colon cancer and dietary intake of mon-starch polysaccharides (dietary fiber). *Gastroenterology* 1992;103:1783-9.
49. Hague A, Butt AJ, Paraskeva C. The role of butyrate in human colonic epithelial cell: an energy source or inducer of differentiation and apoptosis? *Proc Nutr Soc* 1996;55:937-43.
50. Gibson GR, Macfarlane GT. Human colonic bacteria: role in nutrition, physiology and pathology. Boca Raton, FL: CRC Press; 1995.
51. Kritchevsky D. Diet, nutrition and cancer. The role of fiber. *Cancer* 1986;58:1830-6.
52. Williamn CL, Bollella M, Wynder EL. A new recommendation for dietary fiber in childhood. *Pediatrics* 1995;96:985-8.
53. Ahmed R, Segar I, Hassan H. Fermentation of dietary starch in humans. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1017-20.
54. Glanz K. Behavioral research contributions and needs in cancer prevention and control: dietary change. *Prev Med* 1997;26:43-55.
55. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Fats and Oils in Human Nutrition: Report of a Joint Expert Consultation. Roma: FAO Food and Nutrition Paper nº 57, 1994.
56. Damerval T, Labouze E. L'allègement lipidique: marquer ou santé? *Biofutur* 1991;6:21-35.

57. Boutwell RK. Nutrition and carcinogenesis: historical highlights and future prospects. *Adv Exp Med Biol* 1995;369:111-23.
58. Food and Agriculture Organization/World Health Organization. Protein Quality Evaluation. Roma: FAO Food and Nutrition Paper n° 51,1991.
59. Young VR, Pellet PL. Plant proteins in relation to human protein and amino acid nutrition. *Am J Clin Nutr* 1994;59 (Supl):1203-12.
60. Nixon DW. Cancer prevention clinical trials. *In Vivo* 1994; 8:713-6.
61. Tuyns A. Alcohol et cancer. International Agency for Research on Cancer. Lyon: IARC; 1978.
62. Seitz HK, Simanowski UA. Alcohol and carcinogenesis. *Annv Rev Nutr* 1988;8:99-119.
63. International Agency for Research on Cancer. Vitamina A. IARC Handbook of Cancer Prevention, vol 3. Lyon: IARC; 1998.
64. International Agency for Research on Cancer. Carotenoids. IARC Handbook of Cancer Prevention, vol 2. Lyon: IARC; 1998.
65. International Agency for Research on Cancer. Retinoids. IARC Handbook of Cancer Prevention, vol 4. Lyon: IARC; 1999.
66. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 1991;53(Supl 1):270-82.
67. Van Poppel G, Van Der Berg H. Vitamins and cancer. *Cancer Lett* 1997;114:195-202.
68. Symposium on antioxidants vitamins. *Am J Med* 1994;97 (Supl):22-8.
69. Meyers DG, Maloley PA, Weeks D. Safety of antioxidants vitamins. *Arch Inter Med* 1996;156:925-35.
70. Hathlock JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *Am J Clin Nutr* 1997;66:427-37.
71. Knekt P. Role of vitamin E in the prophylaxis of cancer. *Ann Med* 1991;23:3-12.
72. Meydani M. Vitamin E. *Lancet* 1995;345:170-5.
73. Byers T, Perry G. Dietary carotens, vitamin C and vitamin E as protective antioxidants in human cancers. *Annv Rev Nutr* 1992;12:139-59.
74. Glynn SA, Albanes D. Folate and cancer: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1994;22:101-19.
75. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000;130:129-32.
76. Ames BN. Micronutrient deficiencies. A major cause of DNA damage. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:87-106.
77. Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp* 1994;61:1-31.
78. Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer humans. *J Am Coll Nutr* 1995; 14:419-27.
79. Lall SB, Singh B, Gulati K, Seth SD. Role of nutrition in toxic injury. *Indian J Exp Biol* 1999;37:109-16.
80. McNeil C. Vitamins during pregnancy linked to lower risk of childhood brain tumor. *J Natl Cancer Inst* 1997;89: 1481-2.
81. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 1998;889:107-19.
82. Hanchette CL, Schwartz GG. Geographic patterns of prostate cancer mortality: evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. *Cancer* 1992;70:2861-9.
83. Combs Jr GF. Chemopreventive mechanisms of selenium. *Med Klin* 1999;94(Supl 3):18-24.
84. Fleet JL. Dietary selenium repletion may reduce cancer incidence in people at high risk who live in areas with low soil selenium. *Nutr Rev* 1997;55:277-9.
85. Wattenbrg LW, Hanley AB, Barany G, et al. Inhibition of carcinogenesis by some minor dietary constituents. En: Hayashi Y, ed. *Diet, Nutrition and Cancer*. Tokio: Japan Sci Soc Press 1986:193-203.
86. Weinberg ED. Roles of iron in neoplasia. Promotion, prevention, and therapy. *Biol Trace Res* 1992;34:123-40.
87. Bradlow HL, Telang NT, Sepkovic DW, Osborne MP. Phytochemicals as modulators of cancer risk. *Adv Exp Med Biol* 1999;472:207-21.
88. Dragsted LO, Strube M, Larsen JC. Cancer-protective factors in fruits and vegetables: biochemical and biological background. *Pharmacol Toxicol* 1993;72(Supl 1):116-35.
89. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: A review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
90. Lampe JW. Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *Am J Clin Nutr* 1999;70(Supl):475-90.
91. Wargovich MJ. Nutrition and cancer: the herbal revolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:421-4.
92. Ferguson LR. Prospects for cancer prevention. *Mutat Res* 1999;428:329-38.
93. Dorant E, Van Den Brandt PA, Goldbohm RA, Hermus RJJ, Sturmans F. Garlic and its significance for the prevention of cancer in humans: a critical review. *Br J Cancer* 1993;67: 424-9.
94. Dorant E, Van Den Brandt PA, Goldbohm RA, Sturmans F. Consumption of onions and reduced risk of stomach carcinoma. *Gastroenterology* 1996;110:12-20.
95. Nestle M. Broccoli sprouts in cancer prevention. *Nutr Rev* 1998;56:127-30.
96. Mukhtar H, Ahmad N. Green tea in chemoprevention of cancer. *Toxicol Sci* 1999;52(Supl):111-7.
97. Persky V, Van Horn L. Epidemiology of soy and cancer: perspectives and directions. *J Nutr* 1995;125(Supl 3):709-12.
98. Castongvay A. Pulmonary carcinogenesis and its prevention by dietary polyphenolic compounds. *Ann N Y Acad Sci* 1993;686:177-85.
99. Kuo SM. Dietary flavonoid and cancer prevention: evidence and potential mechanism. *Crit Rev Oncog* 1997;8:47-69.
100. Le Marchand L, Murphy SP, Hankin JH, Wilkens LR, Kolonel LN. Intake of flavonoids and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:154-60.
101. Shamsuddin AM. Inositol phosphates have novel anticancer function. *J Nutr* 1995;125(Supl 3):725-32.
102. Chernomorsky S, Segelman A, Poretz RD. Effect of dietary chlorophyll derivatives on mutagenesis and tumor cell growth. *Teratog Carcinog Mutagen* 1999;19:313-22.
103. World Health Organization. Public impact of pesticides used in agriculture. Geneva: WHO; 1990.

104. National Cancer Institute of Canada. Report of a panel on the relationship between public exposure to pesticides and cancer. *Cancer* 1997;80:2019-33.
105. Morrison HI, Wilkins K, Semenciw R, Mao Y, Wigle D. Herbicides and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1866-74.
106. Ames BN, Gold LS. Environmental pollution, pesticides, and the prevention of cancer: misconceptions. *FASEB J* 1997;11:1041-52.
107. International Agency for Research on cancer. Some Pharmaceutical Drugs. Lyon: IARC Monographs on Cancer Risks, vol 50; 1990.
108. International Agency for Research on cancer. Some Chemicals Used in Plastics and Elastomers. Lyon: IARC Monographs on Cancer Risks, vol 39; 1986.
109. Joossens JV, Hill MJ, Elliot P, et al. Dietary salt nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. The Intersalt study. *Int J Epidemiol* 1996;25:1-11.
110. Lee JK, Park BJ, Yoo KY, Ahn YO. Dietary factors and stomach cancer: a case-control study in Korea. *Int J Epidemiol* 1995;24:33-41.
111. Wakabayashi K, Nagao M, Esumi H, Sugimura T. Food derived mutagens and carcinogens. *Cancer Res* 1992;52:2092-8.
112. Mirvish S. Effects of vitamins C and E on N-nitroso compounds formation carcinogenesis and cancer. *Cancer* 1986;58:1842-50.
113. Skog K. Cooking procedures and food mutagens: a literature review. *Food Chem Toxicol* 1993;31:655-75.
114. Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VN, Felton JS. Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 1995;16:39-52.
115. Gold LS, Slone TH, Manley NB, Ames BN. Heterocyclic amines formed by cooking food: comparison of Bioassay results with other chemicals in the Carcinogenic Potency Database. *Cancer Lett* 1994;83:21-9.
116. Felton JS, Fultz E, Dolbear FA, Knize MG. Effect of microwave pretreatment on heterocyclic aromatic amine mutagens/carcinogens in fried beef patties. *Food Chem Toxicol* 1994;32:897-903.
117. Peters JM, Preston-Martin S, London SJ, et al. Processed meats and risk of childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 1994;5:195-202.
118. Sinha R, Rothman N. Exposure assessment of heterocyclic amines in epidemiologic studies. *Mutat Res* 1997;376:195-202.
119. Sinha R, Rothman N. Role of well-done, grilled red meat, heterocyclic amines in the etiology of human cancer. *Cancer Lett* 1999,143:189-94.

Correspondencia:

J Ferris i Tortajada
Unidad de Oncología Pediátrica
Hospital Infantil «La Fe»
Avda. de Campanar, 21
46009 Valencia

Fecha de envío: 6 de noviembre de 2000
