

## 5.8 Otros compuestos bioactivos

Los cereales (granos), las hortalizas, las frutas, las leguminosas (legumbres) y otros alimentos de origen vegetal contienen muchos microconstituyentes, diferentes de las vitaminas y minerales, que se sabe que son biológicamente activos.

Estos compuestos bioactivos incluyen compuestos de allium, ditioltionas, isotiocianatos, terpenoides, isoflavonas, inhibidores de proteasas, ácido fítico, polifenoles, glucosinolatos e indoles, flavonoides, esteroides vegetales, saponinas y cumarinas.

Hasta el presente, se han identificado posibles vías biológicas, pero la falta de pruebas epidemiológicas que sustenten las pruebas experimentales existentes hace que no sea posible establecer conclusiones acerca del papel de estos compuestos en el riesgo del cáncer. No obstante, el panel señala que los consumos elevados de compuestos allium posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

Es probable que las investigaciones futuras produzcan pruebas que indiquen que las dietas con alto contenido en compuestos bioactivos protegen contra una cantidad de cánceres.

compuestos para los cuales no es posible aún establecer conclusiones son los fenoles, glucosinolatos e indoles; los flavonoides, los esteroides vegetales, las saponinas, las cumarinas, los limonoides y las lectinas.

### COMPUESTOS BIOACTIVOS Y CÁNCER

A juicio del panel, como se muestra en el cuadro, los compuestos bioactivos modifican el riesgo de los cánceres de diferentes localizaciones. Los riesgos se clasifican de acuerdo con la solidez de las pruebas.

PRUEBAS	DISMINUYE EL RIESGO	NO HAY RELACIÓN	AUMENTA EL RIESGO
Convincente			
Probable			
Posible	<i>Compuestos allium:</i> Estómago		
Insuficiente	<i>Isoflavonas:</i>		
Mama			

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

## INTRODUCCIÓN

Los alimentos de origen vegetal contienen muchos compuestos bioactivos además de los microconstituyentes que convencionalmente se identifican como nutrientes, como son las vitaminas y los minerales específicos. Hasta hace muy poco, estos compuestos habían sido considerados como irrelevantes para la salud humana, debido en parte, probablemente, al hecho de que hasta la década de 1980 se pensaba que las vitaminas y los minerales eran importantes para la salud humana en tanto protegían contra las enfermedades carenciales.

En ese momento comenzó a surgir el concepto de que el consumo de vitaminas o minerales en niveles superiores (quizás muy superiores) a los que se utilizan para prevenir el desarrollo de enfermedades carenciales clínicamente observables, podrían proteger contra las enfermedades crónicas. Aún es más reciente el concepto de que algunos otros microconstituyentes podrían proteger contra las enfermedades crónicas, incluso en ausencia de un estado carencial conocido. Aquí se utiliza el término “compuestos bioactivos” debido a que dichos constituyentes no son considerados todavía como nutrientes esenciales. También se han utilizado los términos “fitoquímicos” o “fitoprotectores”.

## FUENTES

Los compuestos bioactivos evaluados aquí se encuentran en los alimentos de origen vegetal, particularmente en los cereales (granos), las hortalizas, las frutas y las leguminosas (legumbres).

Los compuestos allium se encuentran en las hortalizas tipo allium, entre las que se incluyen cebollas, ajos, escalonias y cebollinos. Estos compuestos son los responsables del sabor y el aroma diferentes de las hortalizas tipo allium, así como de los muchos efectos médicos registrados.

Las ditioltionas se encuentran en las hortalizas crucíferas, al igual que los isotiocianatos, el benzil isotiocianato, el fenetil isotiocianato y el sulforafane. Los isotiocianatos están presentes también en otras hortalizas y especias y se producen sintéticamente.

El D-limoneno, que es el terpenoide más estudiado, es el componente principal del aceite de la corteza de las frutas cítricas. También se utiliza como agente saborizante en bebidas no alcohólicas, helados, dulces, alimentos horneados, gelatinas, pudines y gomas de mascar. En los Estados Unidos, el D-limoneno tiene nivel GRAS (considerado generalmente como seguro) para ser añadido como agente saborizante.

Los fitoestrógenos, entre los que se incluyen las isoflavonas y los lignanos, se encuentran en los alimentos de origen vegetal. Los cereales y las leguminosas, incluidos el sorgo, el mijo y particularmente la soja, contienen isoflavonas; el contenido varía dependiendo del tiempo y la localización de la cosecha. Las fuentes principales de lignanos son los productos integrales, las semillas, las frutas y las bayas. En los cereales, los precursores de los lignanos se encuentran en la fracción que a menudo se elimina por las técnicas modernas de trillado. Las formas de los lignanos presentes en mamíferos son producidas por bacterias en el colon a partir de precursores ingeridos.

Los flavonoides se encuentran en las frutas, las hortalizas, el café, el té, la cola y las bebidas alcohólicas. La quercetina, el kaempferol y la miricetina son flavonoides ampliamente distribuidos en hortalizas y frutas. Las fuentes más ricas de quercetina son las bayas, los tomates, las patatas, el haba cochinera, el brócoli, la calabaza italiana y las cebollas (Hertog y cols., 1993; Leighton y cols., 1993). Los rábanos, los rábanos picantes, el brécol y la endivia tienen un contenido relativamente elevado de kaempferol (Hertog y cols., 1993). Otros flavonoides (tangeretina, nobiletina y rutina) están presentes en las frutas cítricas.

Otros compuestos fenólicos se encuentran en hortalizas y frutas recién recolectados, y el té y el vino tienen cantidades relativamente grandes. El ácido elágico está presente en altas concentraciones en las frutas y nueces (Birt y Bresnick, 1991; Hollman y Venema, 1993), específicamente en fresas, frambuesas, zarzamoras, nueces de nogal y pacanas.

Los inhibidores de las proteasas están ampliamente distribuidos en las plantas; los cereales y las legumbres son fuentes particularmente ricas. En los cereales, entre los que se incluyen la cebada, el trigo, la avena y el centeno, los inhibidores de proteasas constituyen el 5-10% de las proteínas solubles en agua. Los frijoles de soja, las judías, los garbanzos y otras legumbres contienen inhibidores de proteasas, algunos de los cuales sobreviven a los procesos de enlatado y manufactura entre los que se incluyen los involucrados en la confección del tofu.

El ácido fítico (inositol hexafosfato) se encuentra particularmente en cereales, nueces, semillas y legumbres. El contenido típico de ácido fítico de cereales y hortalizas es 0,1-2,0 % y 0,01-0,1% del peso seco, respectivamente. El ácido fítico está presente en altas concentraciones en las semillas de sésamo, las habas de Lima, el maní y los frijoles de soja con niveles de 5,4%, 2,5%, 1,9% y 1,4 % del peso seco, respectivamente.

Los glucosinolatos están presentes en las hortalizas crucíferas. La glucobrassicina constituye alrededor del 30% de los glucosinolatos encontrados en estas hortalizas. La genética, así como el estado de crecimiento y madurez en el momento de la cosecha, influyen sobre el contenido de glucobrassicina de las hortalizas. Durante la cocción y la masticación, los glucosinolatos se metabolizan por la acción de la enzima vegetal, mirosinasa, para producir isotiocianatos e indoles.

Los esteroides de origen vegetal, entre los que se incluyen el  $\beta$ -sitosterol, el campesterol y el estigmasterol, se encuentran en las hortalizas, y juntos constituyen alrededor del 20% de los esteroides en la mayoría de las dietas.

Las saponinas están presentes en diversos alimentos de origen vegetal; son abundantes en los frijoles de soja y constituyen aproximadamente el 5% de su peso seco.

La cumarina se encuentra en las hortalizas (particularmente la mandioca), las frutas cítricas y algunas hierbas.

El nitrato está presente en grandes cantidades en muchos alimentos de origen vegetal, en cierto grado como función de la cantidad de fertilizante NPK utilizado en su crecimiento. También se encuentra en alimentos procesados (véanse los capítulos 6.1 y 6.8).

## COMPOSICIÓN

Los compuestos allium contienen azufre. En el ajo, el aminoácido allin se convierte enzimáticamente en alicina cuando se machacan los dientes de ajo. La alicina es inestable y rápidamente se convierte en compuestos sulfuro, como el dialil sulfuro y el alil metil trisulfuro. Un diente de ajo promedio contiene varios miligramos de sulfuro. El ajo contiene también alixina, que es un compuesto fenólico.

Las ditiolonas también son compuestos que contienen azufre. Su estructura es un anillo pentacíclico, que incluye dos átomos de azufre, con otro átomo de azufre y un anillo aromático unido (Jirousek y Starka, 1958).

Los terpenoides, entre los que se incluyen el D-limoneno, el geraniol, el mentol y la carvona, son todos miembros de un gran grupo de compuestos constituidos por una sola unidad que se repite, la unidad isoprenoide. Esta unidad, cuando se condensa en estructuras anulares, da lugar a compuestos como la goma, los carotenoides, los esteroides y los terpenos simples.

Los fitoestrógenos, entre los que se incluyen las isoflavonas y los lignanos producidos por mamíferos, son compuestos difenólicos con una variedad de estructuras.

Los flavonoides son un grupo de compuestos orgánicos distribuidos en todas las plantas vasculares; se han descrito más de 2.000 flavonoides individuales. La estructura de los flavonoides incluye dos anillos de benceno unidos a través de un anillo heterocíclico pirano. La clase flavonoide comprende las flavonas, los flavonoles, las flavononas, las flavonas metiladas, y los *O*-glicósidos de los flavonoles y las flavononas. La mayoría de los flavonoides se encuentran en la naturaleza como glicósidos.

Otros compuestos fenólicos incluyen los ácidos cafeico, ferúlico y elágico. Muchos están presentes en los alimentos como glicósidos y están ampliamente distribuidos en las plantas. En este informe ya se han examinado otros compuestos fenólicos, entre los que se incluyen el  $\alpha$ -tocoferol (capítulo 5.6) y los flavonoides.

La mayoría de los inhibidores de las proteasas son proteínas con una cadena de 70-90 aminoácidos en longitud.

El ácido fítico, o hexafosfato de inositol, es un éster de ácido fosfórico de inositol.

Se han aislado más de 20 glucosinolatos de las plantas comestibles. La hidrólisis del glucosinolato glucobrassicina por la propia enzima de las plantas lleva a la formación de varios indoles, entre los que se incluyen el indol-3-carbinol, el indol-3-acetonitrilo y el 3,3'-diindolimetano. El almacenamiento y la manipulación posterior a la cosecha afectan a la cantidad final de indoles.

Los esteroides de las plantas tienen una estructura similar al colesterol, que es un esteroide de origen animal.

Las saponinas son glicósidos anfifílicos, caracterizados por sus propiedades como surfactantes, es decir su capacidad de formar una espuma duradera cuando se agitan en solución.

Las cumarinas son lactonas con una variedad de propiedades anticoagulantes y antiinflamatorias.

Los nitratos son sales o ésteres del ácido nítrico, y son relativamente inertes. Ellos pueden reducirse a nitritos por la acción de la reductasa de nitratos presente en el tracto gastrointestinal humano; estos nitritos son compuestos más reactivos.

## FUNCIONES

Los compuestos allium pueden tener mecanismos anticarcinogénicos en los que participa la inducción de los sistemas de desintoxicación enzimática. Hipotéticamente se ha planteado que las hortalizas tipo allium protegen contra el cáncer al inhibir la conversión bacteriana de nitratos a nitritos en el estómago. Ellas

tienen propiedades de antibiótico y pueden actuar contra la *Helicobacter pylori*.

Se piensa que las ditiolonas protegen contra el cáncer al inhibir enzimas que activan a carcinógenos o por la inducción de enzimas desintoxicantes.

Los isotiocianatos se han definido como agentes tanto bloqueadores como supresores. Más específicamente, ellos también inducen a las enzimas desintoxicantes y suprimen la expresión de la neoplasia en células que han avanzado algunos pasos hacia el cáncer. Algunos isotiocianatos tienen efecto bociógeno.

Se piensa que los terpenoides, como el D-limoneno, protegen contra el cáncer al inducir a la familia de enzimas llamadas glutatión transferasas.

Los fitoestrógenos tienen numerosos efectos biológicos. Ellos son antivirales, antiproliferativos e inhibidores del crecimiento. Los fitoestrógenos son estrógenos débiles y pueden competir con las hormonas esteroideas por varias enzimas y receptores. Estimulan también la producción en el hígado de la globulina transportadora de hormonas sexuales. De esta forma pueden alterar el metabolismo de las hormonas esteroideas y, al inhibir el crecimiento y la proliferación de las células cancerosas dependientes de hormonas, pueden alterar el riesgo de cáncer.

En las plantas, los flavonoides funcionan como antioxidantes potentes y como quelantes de metales; también funcionan como repelentes para que ciertos virus, hongos y animales no se acerquen a la planta para alimentarse (véanse Birt y Bresnick, 1991). A diferencia de los alcaloides vegetales, los flavonoides se consideran generalmente como no tóxicos.

Los compuestos fenólicos están involucrados también en la inducción de los sistemas de desintoxicación. Se ha encontrado que algunos compuestos fenólicos inhiben las reacciones de N-nitrosación al atrapar al nitrato para formar compuestos C-nitrosfenólicos.

Los inhibidores de las proteasas inhiben competitivamente a las proteasas por la formación de complejos que bloquean el sitio de acción catalítica de la enzima. Las proteasas pueden constituir una parte importante de la capacidad invasiva de algunas células cancerosas.

El ácido fítico forma sales insolubles con cationes específicos, alterando así tanto la absorción intestinal de minerales específicos como el potencial redox. Si bien se ha demostrado en estudios experimentales que es carcinogénico, sus mecanismos de acción no están claros aunque se cree que pueden involucrar al control de la proliferación celular.

Es probable que el glutatión sea el antioxidante intracelular más importante, y posiblemente se desempeñe como una molécula que protege a las células contra la toxicidad del oxígeno (Fahey y Sundquist, 1991).

Se ha demostrado que el indol-3-carbinol eleva la actividad microsomal mixta de la oxidasa. El efecto de este aumento no es inmediato, ya que puede tanto activar como desintoxicar una variedad de compuestos carcinogénicos. Más específicamente, los indoles elevan la 2-hidroxilación del estradiol que se produce en el hígado. Este cambio de 16-hidroxilación a 2-hidroxilación del estradiol representa una reducción de la actividad estrogénica que puede ser protectora contra los cánceres relacionados con los estrógenos.

Aunque una proporción elevada de los esteroides de los vegetales transita a través del tracto gastrointestinal casi completamente sin absorberse, ellos influyen tanto en la absorción del colesterol como en el metabolismo, y posiblemente en el metabolismo de las hormonas esteroideas.

Las saponinas, aunque no son tóxicas, pueden generar respuestas fisiológicas adversas en los animales que las consumen. Ellas muestran efectos citotóxicos e inhibición del crecimiento contra una variedad de células. Estas se unen a los ácidos biliares y reducen su recirculación. Tienen una conocida actividad inhibidora de tumores en animales.

El dicumarol, que es una cumarina, inhibe la síntesis de otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Un número de derivados de las cumarinas se utilizan ampliamente como anticoagulantes en el tratamiento de enfermedades como la tromboflebitis, la embolia pulmonar y ciertos trastornos cardíacos.

Algunos creen que las sales inorgánicas de nitratos tienen propiedades terapéuticas en el tratamiento de los cálculos renales y las infecciones del tracto urinario. Los ésteres de nitrato orgánico se han utilizado para aliviar los síntomas de la angina. Los nitratos se reducen a nitritos en el ambiente ácido del estómago. La nitrosación posterior de aminas, amidas y proteínas puede dar lugar a compuestos N-nitroso, algunos de los cuales se conoce que son carcinogénicos en animales.

## REQUERIMIENTOS Y HÁBITOS DE CONSUMO . . . . .

No se conocen los requerimientos para los compuestos bioactivos evaluados aquí. La información acerca de los hábitos de consumo de estos compuestos es imprecisa y no tiene mucho significado, debido a la carencia de estimaciones para los requerimientos. En general,

mientras más rica sea la dieta en una variedad de alimentos de origen vegetal, mayor será el consumo de compuestos bioactivos. Es posible que el consumo de los compuestos más importantes se mida en algún momento y se propongan los requerimientos, al igual que se hizo con las vitaminas y los minerales.

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

La interpretación de los datos sobre los compuestos bioactivos es incluso más problemática que para otros constituyentes alimentarios. Primero, hay aún pocas pruebas en humanos. Segundo, es difícil cuantificar los consumos en personas debido a que no se ha determinado todavía la cantidad de estos compuestos en la mayoría de los alimentos. Tercero, el contenido de estos compuestos en los alimentos puede variar de acuerdo con la genética de la planta, con el crecimiento y con las condiciones de almacenamiento, así como con los métodos de preparación de los alimentos.

En general, hay en la actualidad una carencia de información en humanos sobre estos compuestos. La mayor parte de las pruebas proviene de estudios experimentales, donde el cáncer se ha inducido, generalmente, con el uso de diversos carcinógenos químicos. Los animales de estos estudios se alimentaron con cantidades específicas de estos compuestos, a intervalos conocidos y en relación conocida con el tiempo de exposición al carcinógeno utilizado. Ninguna de estas condiciones se aplica a humanos o sus consumos normales. Además, los compuestos a menudo se encuentran en niveles mucho mayores que los que podrían obtenerse con las dietas de los humanos.

Como sucede con todos los otros aspectos de la dieta, el panel ha decidido que, cuando las pruebas de los estudios en humanos son insuficientes, como es el caso de la mayoría de las referidas a los compuestos bioactivos evaluados aquí, los datos provenientes de estudios en animales pueden como máximo justificar la conclusión de que la disminución del riesgo de cáncer en humanos es posible, aun cuando se hayan identificado mecanismos biológicos aceptables. En casos donde la información en humanos o en animales es fragmentaria, confusa o mínima, el panel ha decidido que no puede establecerse ninguna conclusión en la actualidad.

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

El informe de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), examinó los estudios experimentales sobre fenoles, indoles,

isotiocianatos, flavonas, inhibidores de proteasas y el estero vegetal  $\beta$ -sitosterol. Se concluyó que una cantidad de compuestos bioactivos presentes en los vegetales inhibe la carcinogénesis en animales de laboratorio, pero que estas pruebas, por sí mismas, no significan que tales compuestos protejan contra los cánceres en humanos.

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

Algunos compuestos bioactivos pueden jugar papeles de importancia en la salud, además de su capacidad potencial de proteger contra el cáncer. Por ejemplo, los alil sulfidos del ajo pueden disminuir la tendencia a la formación de coágulos sanguíneos y reducir los niveles de colesterol total y colesterol LDL, protegiendo así contra las enfermedades cardíacas. Los flavonoides pueden proteger contra las enfermedades cardíacas al proteger al LDL colesterol de la oxidación y al inhibir la agregación plaquetaria. El estudio prospectivo de Zutphen, realizado en los Países Bajos, mostró que los consumos más elevados de flavonoides se asociaban con una disminución de la mortalidad por enfermedades cardíacas (Hertog y cols., 1996). Por supuesto, hay gran variedad de otros compuestos relacionados con las plantas que podrían explicar este hallazgo, pero esto ilustra la gran relevancia de los alimentos de origen vegetal (y quizás de sus compuestos bioactivos constituyentes) en la prevención de las enfermedades crónicas.

### INVESTIGACIONES FUTURAS . . . . .

El panel realizó las siguientes recomendaciones para las investigaciones futuras:

- Cuando los datos de estudios en animales y la identificación de las vías biológicas sugieran que los compuestos bioactivos específicos tienen un papel en la modificación del riesgo de cáncer, debería medirse la presencia de estos compuestos en los alimentos y las bebidas y realizar estudios apropiados en humanos. Probablemente sean particularmente útiles los estudios realizados en poblaciones con consumos contrastantes.

### EVALUACIÓN

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

La selección de los constituyentes bioactivos que se discuten en esta sección no es completa. Las evalua-

ciones hechas aquí reflejan el estado actual de la ciencia y probablemente se validarán en el futuro.

Mientras que los estudios en humanos aún son escasos, las pruebas de estudios experimentales y la identificación de vías biológicas sugieren que algunos de los compuestos bioactivos examinados aquí podrían proteger contra el cáncer de diversas localizaciones o aun contra el cáncer en general. Es posible que otras investigaciones produzcan buenas pruebas a tal efecto, pero en el estado actual de la ciencia no puede establecerse ninguna conclusión.

#### 5.8.1 COMPUESTOS ALLIUM

Hay algunas pruebas de que las dietas ricas en compuestos allium podrían proteger contra el cáncer de estómago. Los datos acerca de otras localizaciones de cáncer no son concluyentes.

##### Pruebas de disminución del riesgo

CONVINCENTE	PROBABLE	POSIBLE	INSUFICIENTE
		Estómago	

**Estómago (4.6).** Nueve de 11 estudios de casos y controles encontraron pruebas de que las hortalizas tipo allium eran protectoras para el cáncer de estómago. Dos estudios ecológicos mostraron que, en zonas donde la producción de ajos o cebollas es muy elevada, las tasas de mortalidad por cáncer de estómago eran muy bajas. Los estudios experimentales han demostrado que los compuestos allium tienen efectos anticarcinogénicos en diversas localizaciones, incluido el estómago. Las propiedades antibacterianas de los compuestos allium contra la *H. pylori* pueden aportar otro mecanismo anticarcinogénico.

Las dietas ricas en compuestos allium posiblemente disminuyan el riesgo de cáncer de estómago.

#### 5.8.2 ISOFLAVONAS

La mayoría de las pruebas sobre los fitoestrógenos y el riesgo de cáncer se relacionan con el cáncer de mama. Los datos aún son insuficientes.

##### Pruebas de disminución del riesgo

**Mama (4.11).** Las pruebas indirectas para plantear un papel protector potencial de las isoflavonas (y posiblemente los lignanos) provienen de un ensayo realizado en humanos sobre el metabolismo de los estrógenos; de observaciones ecológicas en vegetarianos, asiáticos y pacientes con cáncer de mama, y de estudios experimentales. El probable papel de la exposición a los

estrógenos durante toda la vida sobre el riesgo de cáncer de mama sugiere que las isoflavonas y los lignanos pueden proteger contra el cáncer de mama. No se dispone de estudios analíticos realizados en humanos acerca de las isoflavonas y lignanos como tal, y las pruebas de una asociación protectora con las leguminosas, particularmente los frijoles de soja, son limitadas y confusas. Las pruebas de que las isoflavonas y los lignanos podrían reducir el riesgo de cáncer de mama son insuficientes en la actualidad.

#### 5.8.3 POLIFENOLES

Stich y Rosin, en 1984, y Birt y Bresnick, en 1991, llevaron a cabo revisiones sobre los efectos de los polifenoles en la carcinogénesis. Se ha encontrado, en estudios experimentales, que los ácidos elágico, ferúlico y cafeico inhiben la inducción química de los tumores de pulmón (Castonguay, 1993); se encontró también que los ácidos elágico y cafeico inhibían completamente los tumores de la lengua inducidos químicamente (Tanaka y cols., 1993). Se ha comprobado asimismo que el ácido elágico inhibe los tumores esofágicos inducidos químicamente (Barth y Fox, 1989; Daniel y Stoner, 1991), y que cuando se aplican tópicamente inhiben la promoción de los tumores de piel.

Se ha demostrado que cada uno de estos compuestos eleva la actividad de las enzimas de conjugación de la fase II y que inhiben las reacciones de *N*-nitrosación al atrapar los nitritos, por lo que potencialmente poseen dos mecanismos anticarcinogénicos. También se han observado otros efectos sobre el metabolismo de diversos carcinógenos. Por ejemplo, el ácido elágico puede interactuar con los benzo(a)pirenos en el tracto gastrointestinal, reduciendo su biodisponibilidad (Stavric y cols., 1992).

En estudios in vitro, se ha demostrado que varios compuestos fenólicos inhiben la mutagenicidad en la prueba de Ames, y se comprobó también que el ácido elágico es un inhibidor extremadamente potente. (Véanse Stich y Rosin, 1984; Fiala y cols., 1985; Birt y Bresnick, 1991, y Dragsted y cols., 1993, para referencias a animales específicos y a estudios in vitro que no se han citado aquí individualmente.)

Los estudios en humanos sobre hortalizas y frutas, y los estudios experimentales e in vitro acerca de los polifenoles, sugieren que estos compuestos bioactivos posiblemente protejan contra el cáncer en humanos, y se han sugerido las vías biológicas para un efecto protector. Sin embargo, sin la existencia de estudios en humanos dirigidos específicamente a los compuestos fenólicos, no se puede establecer ninguna conclusión.

**5.8.4 GLUCOSINOLATOS E INDOLES . . . . .**

Las hortalizas crucíferas probablemente protejan contra los cánceres de colon, recto y tiroides y, como parte de una dieta rica en hortalizas de manera general, contra los cánceres de la mayoría de las localizaciones (véase el capítulo 6.3).

Se ha sugerido que los indoles podrían proteger contra el cáncer de mama a través de su efecto sobre el metabolismo estrogénico. En un ensayo clínico en humanos, en el que se suministró a mujeres dosis masivas diarias de 500 mg (aproximadamente 50 veces el consumo promedio diario estimado en los Estados Unidos), se produjo un cambio en el metabolismo estrogénico en el sentido de una mayor producción de una forma de estrógenos relativamente menos potentes, y una menor producción de una forma más potente (Michnovicz y Bradlow, 1990). Tal cambio en el metabolismo podría reducir los cánceres de mama y de otras localizaciones promovidos por estrógenos. Los estudios en ratas han mostrado efectos similares sobre el metabolismo estrogénico.

Los primeros estudios sobre los indoles produjeron resultados muy variados; en ellos se mostraba tanto inhibición como inducción de la tumorigénesis en diferentes localizaciones (véanse Birt y Bresnick, 1991). La observación de que los derivados de los indoles, como el indol-3-carbinol y el indol-3-acetonitrilo, eran, en gran medida, responsables de la inducción de la variada función del sistema oxidasa en las hortalizas crucíferas (Loub y cols., 1975) dio lugar a una cantidad de estudios sobre estos constituyentes. Además, estudios en animales demostraron que los efectos del indol-3-carbinol sobre la función de la actividad oxidasa, y también sobre la actividad de la glutatión-S-transferasa, variaban con las condiciones experimentales (véanse Birt y Bresnick, 1991). La variada función del sistema oxidasa puede tanto activar como desintoxicar a carcinógenos, dependiendo del carcinógeno específico que participe y de las enzimas específicas inducidas; mientras que la enzima glutatión-S-transferasa conjuga a diversos carcinógenos y otros xenobióticos para la excreción.

Los estudios experimentales han demostrado que la glucobrassicina o los derivados de indoles inhiben la formación de tumores inducidos químicamente en el hígado (Tanaka y cols., 1990), la mama, el pulmón y el estómago anterior de ratas (Wattenberg y Loub, 1978; Wattenberg y cols., 1986). Otro estudio mostró que el indol-3-carbinol reduce la tumorigénesis en el pulmón y en la cavidad nasal, pero que potencia la tumorigénesis en el hígado de ratas (Morse y cols., 1988).

Otros estudios han mostrado que el indol-3-carbinol potencia la carcinogénesis cuando se administra durante la fase de promoción. Un estudio en truchas mostró una disminución de la tumorigénesis inducida por aflatoxinas cuando se administró indol-3-carbinol antes de la administración de la aflatoxina, pero la respuesta tumoral aumentó cuando el indol-3-carbinol se suministró después (Bailey y cols., 1987). En otro estudio se observó un aumento de los tumores de mama cuando el indol-3-carbinol se dio junto a una dieta rica en colesterol y tuétano de res, administrada después del carcinógeno químico (Pence y cols., 1986). Los estudios experimentales han mostrado que el indol-3-carbinol no tiene efecto o disminuye la unión de la aflatoxina al ADN (Salbe y Bjeldanes, 1986; Dashwood y cols., 1989).

El efecto protector de las hortalizas crucíferas, junto con las vías biológicas propuestas para el cáncer en general y los cánceres relacionados con las hormonas en particular, sugiere que los glucosinolatos y los indoles, al igual que otros compuestos bioactivos, pueden proteger contra el cáncer. Pero los estudios en animales han mostrado que estos compuestos pueden tanto disminuir como aumentar la tumorigénesis. Estos datos bastante contradictorios no pueden ser la base para establecer ninguna conclusión.

**5.8.5 FLAVONOIDES . . . . .**

Se ha demostrado, en estudios in vitro, que la quercetina y otros flavonoides son mutagénicos en las pruebas de Ames. Por otro lado, la quercetina inhibe el crecimiento de ciertas células leucémicas in vitro.

Debido a los hallazgos positivos en las pruebas de Ames, se sospechó que la quercetina era un carcinógeno potencial y se realizaron pruebas en animales. Solo uno de estos estudios mostró un efecto carcinogénico (véanse Birt y Bresnick, 1991).

Varios experimentos realizados en animales han mostrado que la quercetina, cuando se aplica tópicamente, inhibe la fase de promoción en los modelos de cáncer de piel de dos etapas; la quercetina de la dieta, sin embargo, no tiene efecto. Un estudio experimental mostró una disminución de los tumores de colon, en tanto otro mostró un aumento de los tumores de vejiga e intestino. Otro estudio comprobó que la quercetina, la robetina y la miricetina disminuían los tumores de pulmón inducidos por diol epóxido-2, pero no los inducidos por benzo(a)pirenos. Se ha demostrado también que la quercetina disminuye la proliferación de células del colon (Deschner y cols., 1991). (Véanse Brown, 1980; Birt y Bresnick, 1991, y Dragsted y cols., 1993, para referencias a estudios no citados individualmente aquí.)



Los flavonoides tienen diferentes propiedades antioxidantes dependiendo del grado de hidroxilación de los anillos de benceno; esta propiedad puede aportar un mecanismo anticarcinogénico. Además, se ha demostrado que los flavonoides aumentan la salida de ciertos carcinógenos desde la célula a través de una bomba (Phang y cols., 1993).

Se ha comprobado que algunos flavonoides inducen varias funciones de la actividad oxidasa, las cuales, como se señaló arriba, pueden disminuir o acelerar la carcinogénesis dependiendo del carcinógeno participante. Algunos estudios experimentales han mostrado que los flavonoides metoxilados, incluidas la tangeretina y la nobiletina, inducen la actividad de la benzo(a)pireno hidroxilasa, que es una enzima que puede inhibir los tumores inducidos por benzo(a)pireno. Por otra parte, se ha demostrado que los flavonoides polihidroxilados, entre los que se incluyen el kaempferol y la miricetina, inhiben la actividad de esta enzima.

Se ha demostrado que la quercetina inhibe la actividad de varios carcinógenos y promotores de tumores (véase Leighton y cols., 1993). La quercetina puede actuar también con carcinógenos específicos en el tracto gastrointestinal, reduciendo así su biodisponibilidad (Stavric y cols., 1992).

Un análisis reciente del Estudio de Siete Países, estudio ecológico en el que participan dieciséis cohortes, encontró que el consumo de flavonoides antioxidantes no se correlacionaba con la mortalidad por cáncer (Hertog y cols., 1995).

Los estudios en humanos sobre hortalizas y frutas muestran que estos alimentos protegen contra el cáncer, pero hay pocas pruebas en humanos sobre los flavonoides como tal, y los estudios experimentales e in vitro han producido resultados contradictorios. Hasta ahora, sobre la base de estos datos, no se puede establecer ninguna conclusión.

#### 5.8.6 ESTEROLES VEGETALES

Se ha demostrado que los vegetarianos, que experimentan tasas inferiores de muchas localizaciones de cáncer, tienen, como podría esperarse, niveles más elevados del esteroles vegetal, b-sitoesterol, en sus heces. Un estudio realizado en ratas mostró que la inclusión

de 0,2% de b-sitoesterol en la dieta disminuía la aparición de tumores de colon inducidos químicamente. (Véanse Raicht y cols., 1980; Fiala y cols., 1985, y Messina y Barnes, 1991, para referencias específicas y análisis más amplios.) Sobre la base de estos datos no se puede aún establecer ninguna conclusión.

#### 5.8.7 SAPONINAS

Messina y Barnes (1991) y Oakenfull y Sidha (1989) han analizado el posible papel de las saponinas como agentes anticarcinogénicos. Estudios experimentales e in vitro han demostrado que las saponinas reducen el ritmo de proliferación de las células del colon y disminuyen el crecimiento y la velocidad de síntesis del ADN de diversas células tumorales. El mecanismo anticarcinogénico sugerido para las saponinas comprende su capacidad de unirse a los ácidos biliares y al colesterol.

Sin embargo, las pruebas en humanos sobre las leguminosas (legumbres), entre las que se incluyen los frijoles de soja que son una rica fuente de saponinas, aún son confusas. Tomados en conjunto, estos datos no son aún suficientes para establecer ninguna conclusión.

#### 5.8.8 CUMARINAS

No se ha realizado ningún estudio en humanos en el que se investiguen los efectos de las cumarinas. En un número limitado de estudios experimentales se ha mostrado que ellas inhiben los cánceres del estómago anterior y de mama inducidos químicamente (Wattenberg, 1987).

Cualquier mecanismo protector de las cumarinas debe involucrar la inducción de enzimas de desintoxicación; se ha mostrado la inducción de la actividad de la glutatión transferasa en el hígado y en el intestino delgado en ratones (Sporn y cols., 1982).

Los estudios en humanos sobre hortalizas y frutas cítricas, y los estudios experimentales sobre las cumarinas, sugieren que estos compuestos bioactivos pueden proteger contra el cáncer humano, y se ha sugerido una vía biológica para este efecto protector. Estos datos no son aún suficientes para establecer ninguna conclusión.