

## Pruebas y conclusiones científicas

El cáncer es en gran medida una enfermedad que puede prevenirse; la incidencia de cáncer se puede reducir sustancialmente por medio de la dieta.

El fundamento de estas conclusiones se explica en este capítulo. Se resumen los métodos utilizados para investigar los vínculos entre los alimentos, la nutrición y el cáncer, y se analizan sus virtudes y defectos. Se explica cómo los hallazgos de muchos tipos de estudios diferentes pueden llegar a constituir prueba suficiente de relaciones causales entre los alimentos, la nutrición y el cáncer.

La primera sección resume diferentes tipos de estudios epidemiológicos. Estos incluyen: estudios descriptivos y ecológicos y estudios de poblaciones en determinado período de tiempo, estudios analíticos de cohortes y de casos y controles conducidos a nivel individual, y estudios controlados de diferentes agentes y dietas en grupos seleccionados. La segunda sección trata de los medios por los cuales puede evaluarse el consumo de energía, la masa corporal, la actividad física, los componentes alimentarios, los alimentos y bebidas, y los métodos de procesamiento de los alimentos. La tercera sección describe estudios experimentales y a corto plazo en seres humanos, diseñados para conocer los mecanismos mediante los cuales aspectos de la dieta pueden influir en el riesgo de cáncer.

Ningún diseño de estudio se sostiene por sí solo. En las ciencias, como en otras disciplinas importantes para la política pública, no existe prueba absoluta. Por el contrario, como en un proceso legal, hallazgos corroborativos provenientes de varias fuentes pueden constituir una base sólida para formular recomendaciones destinadas a mejorar la salud pública. Las pruebas más contundentes que indican que los alimentos y la nutrición modifican el riesgo de cáncer provienen de una combinación de diferentes tipos de investigaciones epidemiológicas, sustentadas por hallazgos experimentales y por la identificación de rutas biológicas admisibles. Las valoraciones del panel sobre los méritos relativos de los diferentes tipos de pruebas científicas se exponen al final de cada sección.

Las recomendaciones para las esferas de decisión y para las personas individuales sobre la prevención primaria del cáncer requieren pruebas

fundamentadas que demuestren que las acciones resultantes van a ser efectivas. La cuarta sección muestra cómo puede evaluarse el impacto de los alimentos y la nutrición sobre el riesgo del cáncer en las poblaciones, como fundamento para recomendaciones cuantificadas efectivas. Finalmente, la quinta sección del capítulo explica los métodos que el panel ha utilizado en los capítulos 4 a 7 para revisar y valorar las pruebas.

### 3.1 ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

La investigación epidemiológica describe y trata de explicar la distribución de salud y enfermedad dentro de las poblaciones humanas. El conocimiento de las causas del cáncer humano deriva fundamentalmente de estudios epidemiológicos que comparan grupos poblacionales o categorías de individuos que comparten alguna característica común.

Los métodos utilizados se basan sobre todo en observaciones comparativas hechas a nivel de poblaciones completas, de grupos especiales (por ejemplo migrantes o vegetarianos), o de individuos dentro de una población, los que son investigados por medio de métodos con diversos grados de control. Al relacionar diferencias en cuanto a circunstancias y comportamiento con diferencias en la incidencia de la enfermedad, se identifican asociaciones que pueden ser causales.

Todo tipo de estudio epidemiológico posee virtudes y defectos particulares. Normalmente solo son posibles evaluaciones confiables cuando convergen las líneas de diferentes tipos de pruebas. Una base necesaria para la política pública es el conocimiento fiable de lo que sucede cuando las personas están expuestas a diferentes factores ambientales; la política de salud pública continuará confiando, en primer lugar, en los hallazgos de la epidemiología.

### ESTUDIOS DESCRIPTIVOS

La epidemiología descriptiva del cáncer comprende la información sobre incidencia, mortalidad y riesgo. La información más básica sobre el cáncer procede de estadísticas sobre la incidencia de cáncer y la mortalidad que ocasiona, tal y como se resume en el capítulo 1. Las tasas de incidencia del cáncer suelen especificarse por sexo y edad. Generalmente se tiene más fácil acceso a las tasas de mortalidad por cáncer que a las de incidencia de cáncer, lo cual se deriva de la costumbre generalizada de registrar la información nacional sobre las causas de defunción.

La información sobre las tasas de incidencia de cáncer y de mortalidad tiene limitaciones. Las diferencias en las tasas de incidencia o los cambios de estas en el transcurso del tiempo pueden deberse a diferencias en

la intensidad del tamizaje o a cambios en los criterios diagnósticos. Por otra parte, las tasas de mortalidad por cáncer, al menos para algunos de ellos, también pueden estar alteradas por los programas de tamizaje y por tratamientos efectivos.

El riesgo de cáncer es la probabilidad de desarrollar un cáncer en un plazo de tiempo estipulado. A veces este se expresa como riesgo dentro de un término de vida promedio como, por ejemplo, la probabilidad de que a una de cada ocho mujeres en los Estados Unidos se le diagnostique cáncer de mama.

### ESTUDIOS DE CORRELACIÓN

El tipo de estudio más simple para explorar la relación entre dieta y cáncer es el estudio de correlación o ecológico. Con él se investiga la dieta y el cáncer a nivel poblacional y se vinculan comparaciones de las tasas de cáncer con el consumo de nutrientes, alimentos u otros aspectos de la dieta.

Las primeras pruebas recogidas sistemáticamente sobre dieta y cáncer que sugirieron que las principales causas de la mayoría de los cánceres son de origen ambiental y que la dieta puede ser un importante factor ambiental, derivaron de estudios de correlación. Las conclusiones y recomendaciones de estudios e informes sobre dieta y cáncer publicados hacia principios de la década de 1980, y particularmente el informe de la Academia Nacional de Ciencias, *Diet, Nutrition and Cancer* (NAS, 1982), le otorgaron gran crédito a los estudios de correlación así como a los estudios con migrantes y animales, y a las pruebas de posibilidad biológica (véase más adelante).

Algunas correlaciones entre componentes alimentarios y riesgo de cáncer son notablemente fuertes. Por ejemplo, la correlación internacional entre el consumo de carnes y la incidencia de cáncer de colon ha sido determinada como de 0,85 para los hombres y 0,89 para las mujeres (Armstrong y Doll, 1975), lo que significa que la mayor parte de la diferencia en las tasas de este cáncer quizá sea atribuible, sobre una base estadística, a diferencias en el consumo de carnes.

Una clara limitación de la mayoría de los estudios de correlación es que, en tanto pueden sugerir una relación entre un factor ambiental específico (por ejemplo,

un aspecto de la dieta) y la enfermedad, la relación causal real quizá sea un factor diferente, asociado a la dieta, que puede inducir a error (Kinlen, 1983).

Por ejemplo, las dietas ricas en carnes (del tipo de las que se comen en sociedades industrializadas) se asocian con un mayor riesgo de algunos cánceres comunes en tales sociedades. Pero las que poseen alto contenido en carnes también es probable que sean ricas en grasas, y también pueden ser altas en azúcar y alcohol; además, las personas que consumen estas dietas suelen tener ingresos altos, vivir en zonas urbanas y hacer vida sedentaria. A menos que se disponga de información sobre la exposición a otros factores importantes, alimentarios y no alimentarios, aparte de la carne, y que estos factores sean tomados en consideración, no es posible tener la seguridad de que la carne sea el factor clave que afecta al riesgo de cáncer.

Además, la falta de correlación entre un aspecto de la dieta y la enfermedad puede enmascarar una relación real, debido a posibles cambios en la predisposición genética en diferentes poblaciones. De modo que los estudios de correlación pueden arrojar resultados falsamente positivos (información que sugiere una relación con el cáncer donde no existe) o falsamente negativos (información que sugiere que no existe relación cuando, de hecho, sí existe).

Otro problema con el tipo más sencillo de estudio de correlación es que la información sobre la “exposición” a veces relaciona solo débilmente a la subpoblación de individuos expuestos al riesgo de la enfermedad. Un ejemplo es el alcohol y el cáncer de mama. Como se plantea en el capítulo 4.11, el consumo de alcohol se relaciona con un aumento del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, la interpretación de los datos de correlación entre el consumo de alcohol y el cáncer de mama es complicada, porque por lo general son los hombres los que en todas las poblaciones consumen más alcohol, mientras que son las mujeres las que desarrollan el cáncer de mama. En casos como este, los estudios de correlación tienen que recoger información sobre subgrupos relevantes de la población, divididos, por ejemplo, por sexo, como se hizo en China (Chen y cols., 1990).

Además, los estudios de correlación (en realidad entre países) no pueden reproducirse independientemente, y la reproducción independiente es una parte importante del proceso científico. Aunque la información alimentaria puede ser minuciosa y los análisis precisos, los datos, en un análisis repetido, no serán realmente independientes. Aunque se disponga de más información con el transcurso del tiempo, las poblaciones, sus

dietas y las variables que inducen a error serán similares.

No obstante, los estudios de correlación poseen virtudes especiales, sobre todo cuando se realizan entre poblaciones, ya sea internacionalmente o transculturalmente entre poblaciones contrastantes dentro de un mismo país. Una razón por la que estos estudios son valiosos es porque los márgenes de variación interpoblacionales en el consumo de alimentos y componentes alimentarios a veces son más amplios que los intrapoblacionales, o diferentes de ellos. Por ejemplo, dentro de los países industrializados prácticamente todas las personas consumen entre un 23 y un 50% de sus calorías en forma de grasas (Willett y cols., 1992), mientras que el consumo medio de grasas para poblaciones enteras alrededor del mundo varía desde menos del 15% hasta el 42% de las calorías (OMS, 1990).

Estudios de amplias oscilaciones de consumo alimentario son un medio importante de identificar relaciones entre alimentos y nutrición y riesgo de enfermedad, aunque solo sea porque los niveles de consumo que modifican el riesgo de enfermedad pueden estar por encima o por debajo de los márgenes de variación hallados en poblaciones específicas. Por ejemplo, los estudios epidemiológicos transculturales, tanto de poblaciones fijas como de migrantes, sustentados por otros datos de estudios con personas y animales, indican que el riesgo de enfermedades coronarias aumenta con el consumo creciente de grasas saturadas, mientras que estudios conducidos dentro de poblaciones relativamente homogéneas podrían mostrar, si acaso, una pequeña correlación entre el consumo de grasas saturadas y la incidencia de enfermedades coronarias.

Este hallazgo, aparentemente confuso, puede explicarse por el hecho de que los márgenes de variación del consumo de grasas entre poblaciones a veces son demasiado estrechos para detectar un efecto. Esta es la razón por la que los objetivos alimentarios, diseñados para prevenir enfermedades coronarias, comúnmente recomiendan niveles de consumo de grasas saturadas inferiores a los que consumen la mayoría de las personas que viven en sociedades industrializadas (OMS, 1982, 1990). Por el contrario, la relación que se observa en estudios transectoriales puede deberse a otros factores asociados con la abundancia, tales como el estilo de vida sedentario y la obesidad.

El mismo problema puede presentarse con la información sobre alimentos, nutrición y riesgo de cáncer, y tener las mismas implicaciones. Los estudios de correlación transculturales pueden, por tanto, proporcionar una prueba de validez de los hallazgos de los estudios conducidos entre poblaciones relativamente homogéneas.

Estos estudios también poseen otras virtudes. Las dietas medias nacionales suelen ser más estables en el tiempo que las dietas de personas individuales; en la mayoría de los países, los cambios en los consumos alimentarios en una o dos décadas son relativamente pequeños. Asimismo, las tasas de enfermedad sobre las que se basan los estudios internacionales suelen derivar de poblaciones relativamente grandes y, por tanto, son objeto solo de pequeños errores fortuitos. Sin embargo, la calidad de la valoración y del registro de la enfermedad puede variar en forma considerable entre países.

Mucho puede aprenderse de los estudios comparativos internacionales de alimentos, nutrición y cáncer (y otras enfermedades). Las marcadas diferencias de condiciones de vida y la enorme variedad de alimentos de origen vegetal y animal en todo el mundo permiten que los factores alimentarios que se asocian a los cánceres en una región relativamente homogénea o en un país, sean sometidos a pruebas posteriores en países muy diferentes. Por consiguiente, en América del Norte y Europa septentrional, muchos factores ambientales pueden confundir o distorsionar las causas alimentarias del cáncer a pesar de intentos rigurosos de realizar ajustes tomando en consideración esos factores no alimentarios. Pero si la misma prueba de relaciones entre dieta y cáncer emerge en contextos alimentarios y culturales diferentes, la credibilidad de los hallazgos dentro de una región o país se refuerza.

Las asociaciones entre aspectos de la dieta y el cáncer halladas en estudios de correlación tienen más probabilidad de indicar una relación causal cuando se sabe que las poblaciones estudiadas consumen la misma dieta durante largos períodos de tiempo, cuando las asociaciones muestran tendencias consistentes en distintos niveles de análisis (por ejemplo, poblaciones, subpoblaciones, grupos de migrantes) y cuando son biológicamente admisibles.

Los estudios de correlación pueden comparar poblaciones en un punto común en el tiempo. También pueden comparar a una misma población durante un período de tiempo. Estos estudios se llaman estudios de tendencia secular.

Cambios importantes en las tasas de una enfermedad dentro de una población en un tiempo determinado proporcionan pruebas de que factores no genéticos desempeñan un papel importante en esa enfermedad. En el Japón, por ejemplo, las tasas de cáncer de colon han aumentado extraordinariamente desde 1950 (Aoki y cols., 1992). El análisis de las tendencias seculares en supuestos factores de riesgo alimentarios pueden, entonces, sugerir explicaciones. Mientras los cambios

seculares demuestran claramente que factores ambientales, que pueden incluir la dieta, son causas primarias de esta enfermedad, factores de susceptibilidad genética también pueden influir respecto a qué individuos resultan afectados dentro de una población.

#### GRUPOS DE EXPOSICIONES ESPECIALES . . . . .

Los subgrupos dentro de las poblaciones que consumen dietas inusuales brindan una oportunidad adicional de aprender sobre las relaciones entre los factores alimentarios y el cáncer. Estos pueden simplemente compararse con la población general o estudiarse sobre una base individual. A menudo estos grupos están definidos por características religiosas o étnicas. Además, las poblaciones especiales suelen vivir en el mismo ambiente general que el grupo con el que se las compara, lo que puede reducir el número de explicaciones alternativas para cualquier diferencia observable. Por ejemplo, la mortalidad por cáncer de colon entre los Adventistas del Séptimo Día, en gran medida vegetarianos, es solo la mitad de la esperada sobre la base de la tasa de mortalidad de la población en su conjunto (Phillips y cols., 1980). Esta observación sustenta la hipótesis de que las dietas que contienen grandes cantidades de carne incrementan el riesgo del cáncer de colon.

Los hallazgos basados en grupos de exposiciones especiales padecen de algunas de las limitaciones de los estudios de correlación. Es probable que muchos factores, tanto alimentarios como no alimentarios, distingan a estos grupos especiales de la población con la que se los compara. De ahí que otra posible explicación para una incidencia de cáncer de colon y una mortalidad menores entre la población de los Adventistas del Séptimo Día sea que las diferencias en las tasas son atribuibles a un menor consumo de alcohol o a un mayor consumo de hortalizas. No obstante, los estudios de grupos de exposiciones especiales pueden controlar estos factores que inducen a error.

#### ESTUDIOS DE MIGRANTES . . . . .

Los estudios de migrantes permiten valorar si las correlaciones observadas en estudios ecológicos se deben a factores genéticos o ambientales. Como se planteó en el capítulo 1, las poblaciones que migran entre zonas con tasas de incidencia de cáncer diferentes suelen adquirir las tasas características de su nueva ubicación para la mayoría de los cánceres solo al cabo de una o dos generaciones.

Estos hallazgos prueban, más allá de cualquier duda razonable, que los factores genéticos no pueden ser primariamente responsables de las grandes diferencias en las tasas de cáncer en distintas regiones y países. Los cánceres cuya incidencia cambia con la migración son, en tal sentido, enfermedades con causas ambientales. Donde las tasas de incidencia entre los migrantes realmente superan las tasas del nuevo país anfitrión, como es el caso del cáncer pancreático entre los polacos migrantes en Australia o el cáncer de colon entre los japoneses en Hawái, esto podría representar una diferencia en la proporción de individuos susceptibles a factores ambientales entre los migrantes comparados con los nativos locales.

Varios informes sobre dieta y riesgo de cáncer han hecho hincapié en la importancia de las pruebas de grupos de migrantes para establecer causas ambientales. Por ejemplo, concretamente con respecto a estudios de correlación y de migrantes, el principal estudio de Doll y Peto (1981) señalaba diferencias internacionales en la mortalidad por cáncer de gran cantidad de localizaciones, una cantidad similar a la revisada y valorada en este informe, y estimaba el porcentaje de estas defunciones que podría atribuirse a varios factores, incluida la dieta. Este análisis se hizo con referencia específica a los Estados Unidos, pero podría aplicarse a cualquier otro lugar.

Por consiguiente, la gran variación en las muertes por cáncer de colon y recto y por cáncer de estómago en las distintas partes del mundo, y la falta de pruebas de causas no alimentarias de estos cánceres, condujeron a Doll y Peto a estimar que el 90% de las defunciones debidas a estos cánceres podrían evitarse por medios alimentarios factibles. (Las pruebas ulteriores de factores asociados y no alimentarios, tales como la actividad física en los casos de cáncer de colon y la infección bacteriana en el caso de cáncer de estómago, probablemente modificarían esa estimación.) El “mejor cálculo” propuesto por Doll y Peto, basado en las pruebas disponibles entonces, era que quizás el 35% de todas las defunciones por cáncer eran provocadas por la dieta (excluido el alcohol, que se estima que causa más del 3% de todas las defunciones por cáncer). Un porcentaje correspondiente de muertes por cáncer se identificó como evitable por medios alimentarios.

No obstante, Doll y Peto destacaron que tal cifra era un cálculo tentativo y que entre el 10% y el 70% de todas las defunciones por cáncer podían atribuirse a la dieta, aunque sus estimaciones del papel de la dieta en las muertes por cánceres de localizaciones específicas <sup>3</sup>/<sub>4</sub> de páncreas, vesícula biliar, mama y endometrio (todos 50%) y de boca y faringe, laringe, esófago, pul-

món, cuello del útero y vejiga (todos 20%), así como de los cánceres de estómago y colorrectal <sup>3</sup>/<sub>4</sub> fueron hechas con relativa confiabilidad.

### ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES . . . . .

Las secciones anteriores examinaron a grandes rasgos las variaciones en el cáncer y la dieta a nivel de poblaciones y subpoblaciones. La investigación epidemiológica más reciente sobre alimentos, nutrición y cáncer se ha hecho de una manera más detallada y minuciosa en relación con las fuentes, recogiendo información a nivel individual. Conjuntos de individuos son objeto de comparación en estudios de casos y controles, de cohortes o transectoriales. La información de estas formas de investigación epidemiológica es estadísticamente más potente que la que se recoge mediante estudios de poblaciones.

Muchas de las debilidades de los estudios de correlación pueden evitarse en estudios de casos y controles. Los factores que se sabe o se sospecha que pueden inducir a error pueden controlarse o eliminarse en el diseño del estudio, o pueden controlarse en el análisis de los datos.

En los estudios de casos y controles, se identifican pacientes con un tipo específico de cáncer (los casos) y un grupo comparable de personas sin cáncer (los controles) que pertenecen a la misma o presuntamente la misma población de origen. La información de cada sujeto de caso y de control suele obtenerse mediante entrevista sobre sus dietas anteriores. Entonces podría darse el caso de que resultara evidente que los pacientes con cáncer informaran, por ejemplo, mayores niveles de consumo de alcohol que los controles. Es posible manejar la posibilidad de que este hallazgo se confunda, pongamos por caso, con el hábito de fumar, porque los bebedores a menudo también fuman, analizando por separado los resultados de los fumadores y de los no fumadores, o ajustando el análisis de la relación alcohol/cáncer en función del comportamiento del hábito de fumar. Si el resultado de ese análisis mostrara que no hay diferencia en el consumo de alcohol entre los casos de cáncer y los controles, esa sería la prueba de que el alcohol no es la causa de ese cáncer en particular.

De esta manera, amplios estudios de casos y controles, con varios cientos o más de casos, y cantidades similares o mayores de controles, pueden abordar muchos factores capaces de inducir a error.

Los estudios de casos y controles tienen, de por sí, algunas deficiencias. Los individuos tal vez proporcionen informes erróneos sobre sus dietas habituales anteriores; si los casos y los controles difieren en la preci-

sión al recordar sus dietas pasadas, la comparación resultante estará sesgada. Asimismo, algunos aspectos individuales de la dieta, en especial el contenido de nutrientes, podría no variar de modo significativo dentro de una población, por lo que los estudios de casos y controles posiblemente no muestren amplias fluctuaciones del riesgo de cáncer dentro de esa población.

Con frecuencia, una amplitud de riesgo entre la mitad y el doble del riesgo promedio es lo más que cabe esperar entre los niveles de consumo más bajo y más alto. Sin embargo, estas fluctuaciones tienen gran importancia para la salud pública allí donde ciertos cánceres son causa importante de muerte, y también pueden sugerir, mediante referencia a estudios de correlación transculturales, o mediante extrapolación, que un cambio alimentario radical puede proporcionar beneficios aún mayores.

Otro problema común es que los controles generalmente son personas que padecen otra enfermedad, pues los pacientes de hospitales son sujetos fáciles de estudiar; su enfermedad podría incluso estar relacionada también con la dieta. En tales situaciones, los resultados del estudio podrían estar seriamente sesgados y con frecuencia podrían no mostrar una clara diferencia entre los casos y los controles. Por tales razones, los resultados de diferentes estudios de casos y controles de dieta y cáncer a veces son inconsistentes.

## ESTUDIOS DE COHORTES . . . . .

En estudios prospectivos de cohortes se evalúan las dietas de un gran grupo de individuos saludables y el grupo entonces se sigue en el transcurso del tiempo, por lo general durante una década o más, en cuyo plazo varios miembros de la cohorte desarrollarán cánceres. Entonces se analiza la relación de esos cánceres con características de las dietas individuales.

Los estudios prospectivos de cohortes evitan la mayoría de los problemas metodológicos de otros estudios epidemiológicos. También brindan la oportunidad de obtener evaluaciones repetidas de la dieta en intervalos regulares, lo que mejora la validez de la evaluación alimentaria individual y permite el examen de los efectos de la dieta sobre varios cánceres y sobre otras enfermedades diferentes del cáncer. Los estudios de cohortes también permiten la recolección y conservación de muestras de tejido para su análisis posterior en relación con la aparición del cáncer (véase 3.3).

Las limitaciones principales de los estudios de prospección son prácticas. Incluso para enfermedades comunes, tales como el cáncer de colon o de mama en las sociedades industrializadas, es necesario enrolar

decenas de miles de sujetos para tener una potencia estadística razonable para determinar los riesgos relativos. Por ello, dichos estudios son caros. Son, por tanto, valiosos fundamentalmente como medios para investigar enfermedades comunes en países desarrollados. No son un medio practicable de investigación para enfermedades relativamente poco comunes.

Los estudios de cohortes también suelen depender del uso de cuestionarios autoadministrados sobre la frecuencia de los alimentos (véase el Recuadro 3.2). Las limitaciones de la validez de la evaluación de los cuestionarios sobre la dieta habitual son esencialmente las mismas de los estudios de casos y controles. Los estudios de cohortes pueden tener otras limitaciones. En algunas circunstancias, la cohorte de personas seleccionadas de la población general es más homogénea en cuanto al modo de vida (y hábitos alimentarios) que una muestra aleatoria de la población total. Por razones logísticas, el intervalo de edad de poblaciones de cohortes con frecuencia es más restringido que el de estudios de casos y controles. Si las exposiciones están asociadas con diferentes niveles de riesgo en distintas edades (interacciones según la edad), esto será menos evidente en el estudio de cohorte (Slattery y cols., 1995). Como resultado de su diseño prospectivo, dado que la dieta se valora antes de la aparición del cáncer hay poca probabilidad de sesgos de selección o de registros en los estudios de cohortes.

Entre los estudios prospectivos de cohortes que han publicado información sobre dieta y cáncer se encuentran el Estudio de Salud de las Enfermeras (unas 95.000 mujeres), el Estudio de los Adventistas de California (unos 40.000 hombres y mujeres), el de Cohorte del Estado de Nueva York (unos 80.000 hombres y mujeres), el de Cohorte de Tamizaje de Cáncer de Mama en el Canadá (unas 56.000 mujeres), el Estudio de Seguimiento de Profesionales de la Salud (unos 52.000 hombres), el Estudio de Mujeres de Iowa (unas 42.000 mujeres) y el Estudio de Salud en Holanda (unos 130.000 hombres y mujeres).

Como las dietas dentro de cada población suelen ser demasiado homogéneas para permitir estudios completos de las relaciones con la enfermedad, los estudios internacionales y transculturales son de especial valor. Para el año 2000, deberá publicarse un amplio estudio prospectivo multicéntrico de una cohorte en Europa y dos extensos estudios de cohorte multiétnicos en Estados Unidos y Australia.

## ESTUDIOS CONTROLADOS . . . . .

Los estudios controlados utilizan un grupo de control integrado por personas a las que se les administra una sustancia inactiva, y un grupo de intervención al que se

le administran componentes alimentarios que pueden modificar el riesgo de cáncer. Esto es lo más que la epidemiología se acerca a los diseños experimentales utilizados en estudios con animales; los estudios controlados de la dieta son similares a los que se utilizan para probar medicamentos.

Por razones éticas obvias, los factores que se considera que incrementan el riesgo de la enfermedad en los humanos por lo general no pueden estudiarse experimentalmente mediante exposición deliberada de grupos de personas al factor de riesgo. Sería improbable, por ejemplo, que se llevaran a cabo estudios para examinar el efecto del alcohol sobre el riesgo de cáncer de mama humano, sin examinar las consecuencias metabólicas, en especial hormonales, de la administración de alcohol a corto plazo a voluntarios saludables.

#### RECUADRO 3.1 DIETA: TIEMPO DE LA EXPOSICIÓN, TIEMPO DE LA MEDICIÓN

La valoración de la dieta y su relación con la enfermedad se complica por el tiempo. En general, todavía no se conoce cuándo la dieta es más importante en el proceso del cáncer. Este factor probablemente varíe según la localización del cáncer. Para algunos cánceres, la dieta puede ser importante durante la infancia, aunque la enfermedad se presente décadas después. Para otros, es posible que la dieta actúe como un factor promotor o inhibidor en la etapa tardía; de ahí que el consumo de alimentos durante un periodo continuo hasta antes del diagnóstico puede ser importante.

Idealmente, los datos del consumo alimentario en diferentes momentos antes del diagnóstico podrían ayudar a resolver estos problemas. Pero las personas raramente hacen cambios nítidos en sus dietas en momentos identificables en el tiempo; más típicamente, los hábitos de alimentación evolucionan en periodos de años. En los estudios de casos y controles, los epidemiólogos suelen dirigir preguntas sobre la dieta que abarcan un periodo de varios años antes del diagnóstico de la enfermedad, con la esperanza de que esa dieta sea representativa de la existente durante el periodo crítico en el desarrollo del cáncer o al menos esté relacionada con ella.

Las dietas de los individuos tienden a estar correlacionadas de año en año, por lo que la imprecisión en la identificación de los periodos críticos de exposición no es necesariamente un problema serio. En América del Norte al menos, para la mayoría de los nutrientes, las correlaciones para valoraciones repetidas de la dieta a intervalos de 1 a cerca de 10 años son del orden de 0,6-0,7, con correlaciones que van disminuyendo en la medida en que los intervalos son más largos. Estas correlaciones son similares a otras mediciones biológicas hechas en poblaciones de hábitos alimentarios no sujetos a restricción alguna, tales como el colesterol sérico y la tensión arterial (Willett, 1990a)

El método experimental preferido es el estudio aleatorio controlado en el que las personas son asignadas aleatoriamente a un grupo de intervención o de control. La solidez de las pruebas aumenta si estos estudios son

conducidos “a ciegas”, lo que quiere decir que las personas no saben si pertenecen al grupo de intervención o al de control, o “doblemente a ciegas”, lo que significa que los investigadores tampoco lo saben. El estudio puede utilizar un diseño “cruzado”, lo que significa que a la mitad del estudio se pasan las personas que se hallan bajo una exposición/tratamiento a la otra (se intercambian).

Estos estudios por lo general evalúan los efectos de niveles variables del uso de suplementos con microcomponentes alimentarios (como píldoras u otros medios). Los estudios a ciegas o doblemente a ciegas por lo regular no son factibles con alimentos o macrocomponentes alimentarios, los cuales son reconocibles. Los estudios que no son a ciegas que requieren cambios sustanciales de comportamiento, tales como el suministro de alimentos familiares y de nuevos sustitutos de alimentos, suelen ser mucho más difíciles, porque requieren instrucción personal continua y un alto nivel de compromiso de los participantes.

La principal fortaleza de un estudio aleatorio es que las variables capaces de inducir a error deben estar distribuidas aleatoriamente entre los grupos de tratamiento y de control, lo que reduce al mínimo la posibilidad de diferencias espurias en el resultado debido a factores extraños.

Tales estudios entre seres humanos están más justificados cuando se ha recogido una considerable cantidad de datos que aseguren que un resultado ventajoso es razonablemente probable y que un resultado adverso es improbable. Los estudios controlados son particularmente útiles como medios de evaluar las hipótesis de que los microcomponentes de la dieta, tales como las vitaminas o los oligoelementos, pueden prevenir el cáncer, porque estos microcomponentes pueden consumirse en forma de píldoras o cápsulas.

Los estudios controlados tienen limitaciones. El tiempo que transcurre entre el cambio en el nivel de un factor alimentario y cualquier cambio esperado en la incidencia de la enfermedad, por lo regular es incierto. Por tanto, los estudios deben ser de larga duración. Sin embargo, si un efecto no es hallado, siempre cabe argumentar que el seguimiento fue de duración insuficiente. Es cuestionable la posibilidad de realizar estudios de dimensiones, duración y grado de complejidad suficientes para evaluar hipótesis que suponen grandes cambios en los hábitos de alimentación, como es el caso de una gran reducción en el consumo de grasas.

En estudios de alimentos, que no son a ciegas, el grupo de control puede adoptar el comportamiento alimentario del grupo de tratamiento si es que considera que la dieta de tratamiento es beneficiosa. Estas ten-



dencias que se verificaron en el Estudio de Intervención de Múltiples Factores de Riesgo para la prevención de enfermedades coronarias en los Estados Unidos (Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group, 1982) pueden enturbiar el beneficio real del tratamiento.

Las personas que acceden a participar en estudios tienden a ser relativamente conscientes sobre el tema de la salud y a estar altamente motivadas; las personas que por su tipo de alimentación están expuestas a un alto riesgo potencial y que, en consecuencia, son susceptibles a la intervención, es probable que estén subrepresentadas. De ahí que la generalización de los resultados esté limitada. Por ejemplo, si el bajo consumo de folatos se considera que es un factor de riesgo para el cáncer de colon y se realiza un experimento que utiliza suplementos de folatos entre una población consciente sobre temas de salud que incluye a unos pocos individuos con bajo consumo de folatos, el estudio quizá no muestre efecto alguno sencillamente porque la población estudiada ya estaba recibiendo todo el beneficio de este nutriente a partir de la dieta. En tal caso, sería útil medir el consumo alimentario de folatos antes de comenzar el estudio.

Los estudios controlados diseñados para evaluar cómo los aspectos de la dieta pueden prevenir el cáncer, y que utilizan microcomponentes sintetizados y concentrados de la dieta, tales como vitaminas y oligoelementos, se llaman estudios de quimioprevención. Entre ellos se encuentra el estudio de prevención de cáncer del tracto gastrointestinal superior en China, que utilizó una combinación de vitaminas y minerales (Blot y cols., 1993) y el estudio finlandés de  $\alpha$ -tocoferol y  $\beta$ -carotenos ( $\alpha$ -Tocopherol,  $\beta$ -Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994).

Los estudios mencionados pueden aportar sólidas pruebas sobre el efecto de un factor específico. Sin embargo, como a menudo están basados en estudios epidemiológicos que han demostrado los efectos protectores de un grupo de alimentos, siempre existe la posibilidad de que el agente activo real o la combinación de agentes en los alimentos no hayan sido utilizados en el estudio. Aunque se utilice el agente activo, el efecto quizá se pierda en un estudio de duración limitada si el agente actúa en una etapa temprana de la carcinogénesis, que puede ser varias décadas antes del diagnóstico.

Los resultados de los estudios de intervención deben interpretarse con cautela. Tales estudios intentan intervenir en rutas biológicas hasta ahora solo parcialmente conocidas, en poblaciones especiales de adultos (por lo general expuestas a un alto riesgo de la enfermedad) y,

por consiguiente, en la que puede ser una etapa tardía, aunque preclínica, del proceso del cáncer, o incluso cuando se presentan las lesiones precancerosas. Los agentes utilizados, si bien son aparentemente protectores cuando están contenidos en los alimentos, cuando se aíslan quizá produzcan efectos inesperados, en especial cuando se emplean dosis mayores que las que se encuentran en las dietas normales.

#### METANÁLISIS Y ANÁLISIS COMBINADO . . . . .

A menos que un estudio epidemiológico sea lo suficientemente amplio, pueden perderse asociaciones modestas pero importantes simplemente a consecuencia de la potencia estadística inadecuada del estudio. Las técnicas de metanálisis y de análisis combinado se han desarrollado para proporcionar resúmenes de recopilaciones seleccionadas de estudios. El metanálisis y el análisis combinado pueden seleccionar solo estudios prospectivos u otros estudios que son considerados como de alta calidad. Ambos poseen fortalezas obvias pero, a menos que incluyan todos los estudios pertinentes de una revisión sistemática de la literatura, empleando criterios de selección relativamente objetivos, pueden repetir e incluso magnificar los sesgos de estudios individuales. Otro problema potencial es si los datos de estudios diferentes son totalmente comparables: por ejemplo, estudios diferentes pueden usar distintos puntos de referencia para cuantificar lo que es un “alto” o un “bajo” consumo, o para cuartiles o quintiles de consumo, o incluso no utilizar medidas cuantificadas.

En metanálisis de estudios relacionados con la dieta y el cáncer, los resultados de una recopilación de estudios publicados se resumen estadísticamente para obtener un cálculo único de la medida en que aspectos de la dieta modifican el riesgo. Los análisis combinados regresan a los datos primarios de estudios publicados, lo que permite utilizar en el análisis los mismos métodos, los cuales por lo regular varían en los documentos publicados. Otros detalles, tales como las relaciones dosis-respuesta, también pueden evaluarse más plenamente.

#### El panel evaluó el valor relativo de las pruebas epidemiológicas de la siguiente forma:

- Los estudios de correlación de poblaciones pueden proporcionar, y a menudo lo hacen, pruebas sugerentes, lo que posibilita una investigación más rigurosa, pero cuando están aislados, por lo regular no deben ser considerados pruebas sólidas



para establecer causalidad. No obstante, cuando se controlan los factores que tienden a inducir error, o cuando los estudios transculturales evalúan amplios intervalos de exposición a variables alimentarias, o cuando sus hallazgos están respaldados por datos experimentales y de otro tipo, los estudios de correlación hacen una importante contribución a las pruebas generales de relaciones causales entre alimentos y nutrición y el riesgo de cáncer.

- Los estudios de poblaciones de migrantes, así como los de tendencias seculares y los de grupos especiales de exposición, demuestran que las causas principales de la mayoría de los cánceres son ambientales. Sus hallazgos pueden aportar solidez a las pruebas obtenidas en estudios de correlación.
- Los estudios de casos y controles pueden aportar pruebas que, aisladas, son significativas. Estas pruebas cobran fuerza cuando se corroboran en diferentes estudios conducidos en varios centros y, en particular, con resultados coherentes de poblaciones con distintos hábitos alimentarios y patrones de cáncer. Los resultados consistentes de estudios de casos y controles corroboran las pruebas de otros estudios epidemiológicos y de información experimental y de otro tipo.
- Los estudios de cohortes con diseño prospectivo pueden aportar pruebas que son de especial significación para los cánceres comunes. Las pruebas de asociaciones entre la dieta y el cáncer derivadas de estudios de cohortes cobran fuerza cuando son internacionales o transculturales. Los resultados de estudios de cohortes son importantes en sí mismos y también para corroborar pruebas de otros estudios epidemiológicos y de otras informaciones experimentales y de otro tipo.
- Los estudios controlados en los cuales la intervención muestra un efecto beneficioso constituyen una buena prueba de que los agentes utilizados son protectores. Los estudios controlados, sin embargo, no son un “patrón de oro” epidemiológico. Los estudios en los que la intervención no muestra efecto, o incluso muestra un efecto perjudicial, no demuestran que los agentes usados son desatinados o dañinos en el contexto de dietas completas o entre poblaciones saluda-

bles y normales. Los resultados de los estudios de intervención no deben interpretarse como impugnación de pruebas derivadas de otros tipos de estudios epidemiológicos, sobre todo cuando esas otras pruebas están respaldadas por datos de estudios con animales y la identificación de rutas biológicas admisibles. Sin embargo, los estudios de intervención en los que los microcomponentes no producen efecto, o incluso parecen incrementar la incidencia de cáncer, sí aportan una prueba sólida contra el uso de tales agentes como suplementos alimentarios, ya sea singularmente o combinados.

- En general, los estudios de casos y controles basados en individuos, los de cohortes y los de intervención controlada proporcionan pruebas más sólidas de que las asociaciones entre alimentos y nutrición y el cáncer son causales. No obstante, los hallazgos de estudios de poblaciones, en especial cuando se controlan los factores que inducen a error, son transculturalmente coherentes y están respaldados por otras pruebas, también pueden aportar evidencias importantes de vínculos causales. Las pruebas más sólidas derivan de hallazgos contundentes a partir de diferentes tipos de estudios epidemiológicos en diversas poblaciones.

### 3.2 EVALUACIÓN NUTRICIONAL

**La absoluta complejidad de las dietas humanas representa un serio desafío para cualquiera que esté considerando un estudio de su relación con el cáncer. Los alimentos y bebidas que todo el mundo consume cada día contienen literalmente miles de productos químicos, algunos bien conocidos, otros muy poco conocidos e indeterminados.**

**La investigación más reciente en el tema de los alimentos, la nutrición y el cáncer ha expandido y desarrollado la ciencia nutricional en sí misma. Convencionalmente, y en gran medida por razones históricas, los componentes alimentarios han sido clasificados como macronutrientes (energía, proteínas, grasas, carbohidratos y sus fracciones) o micronutrientes (vitaminas, minerales y oligoelementos).**

**Los nutricionistas, que hasta hace poco tiempo estaban fundamentalmente ocupados en la prevención de enfermedades carenciales, por lo común han investigado la relación entre dieta y enfermedad en términos de esta clasificación basada en los nutrientes y han tendido a considerar los alimentos como una materia de interés para dietistas y otros trabajadores paramédicos. Los epidemiólogos, independientemente de si están entrenados o no como nutricionistas o médicos, a menudo no se sienten constre-**

**ñidos a estas convenciones, e investigan los alimentos, los nutrientes y otros factores alimentarios en distintos niveles de detalle. Muchos factores alimentarios y otros asociados que históricamente no han sido de interés de los nutricionistas ahora se reconocen como factores importantes en la modificación del riesgo de cáncer.**

## CONSUMO DE ENERGÍA Y MASA CORPORAL . . . . .

Los primeros trabajos experimentales sobre el cáncer hacían hincapié en la importancia de factores asociados con la dieta, sobre todo en el consumo de energía, el equilibrio energético y el tamaño y masa corporales (incluida la obesidad), así como la actividad física.

Hay pruebas confiables, resumidas en varias secciones del capítulo 4 y el capítulo 5.1, de que el desequilibrio energético que conduce al exceso de peso y a la obesidad incrementa el riesgo de algunos cánceres. Pero no necesariamente un alto consumo energético entraña, por sí mismo, un incremento del riesgo de cáncer: el consumo energético refleja otros factores aparte de una sobre o subalimentación en relación con los requerimientos. La variación entre individuos en el consumo energético total se debe, en gran medida, a diferencias en el tamaño corporal y en la actividad física (Willett, 1990a).

La mayor parte del consumo de nutrientes está correlacionada con el consumo total de energía; de ahí que en buena medida la variación en el consumo de nutrientes específicos se relaciona con factores como el tamaño corporal y la actividad física, que pueden de por sí modificar el riesgo de la enfermedad. Cuando el consumo total de energía se relaciona con el riesgo de cáncer, por ejemplo en casos donde la actividad física es protectora, no tomar en consideración el consumo total de energía en el análisis puede ser fuente de error en las asociaciones con nutrientes específicos y dar por resultado hallazgos engañosos. Por desgracia, el consumo total de energía no ha sido bien medido o no se ha tomado en consideración en muchos estudios sobre dieta y cáncer, por lo que la interpretación de estos estudios resulta confusa.

El ejemplo de las enfermedades coronarias es ilustrativo. Un mayor consumo energético total se relaciona con una reducción del riesgo de las enfermedades cardíacas, porque la actividad física es protectora. Dado que el consumo de energía se correlaciona con el consumo de macrocomponentes alimentarios en general, se concluye que un alto consumo de grasas saturadas podría parecer que ejerce una acción protectora, mientras que en realidad existe consenso en que este componente de la dieta incrementa el riesgo de la enfermedad cardíaca.

Esta aparente paradoja desaparece cuando la medida de consumo de grasas se expresa en relación con el consumo total de energía alimentaria. Por tanto, hacer un ajuste en función del consumo total de energía es fundamentalmente necesario para evitar conclusiones engañosas sobre los nutrientes. El método más comúnmente empleado es dividirlo por la energía total para demostrar no la cantidad de componentes alimentarios, sino su porcentaje de la energía total o calorías. Por consiguiente, en el caso de las grasas saturadas, la medida clave no son los gramos consumidos sino más bien su expresión como porcentaje del total de calorías.

Mediante cuestionarios, es posible obtener cálculos válidos de peso y talla, así como retrotraerse a varias décadas anteriores. Por tanto, las estimaciones de obesidad se pueden obtener con facilidad para amplias investigaciones prospectivas o retrospectivamente en el contexto de estudios de casos y controles.

## COMPONENTES ALIMENTARIOS . . . . .

Muchos estudios sobre dieta y cáncer examinan la posible relación de los componentes alimentarios con el riesgo de cáncer, como se refleja en el capítulo 5. Estos componentes incluyen no solo macronutrientes y micronutrientes, sino también compuestos bioactivos que tradicionalmente no han sido considerados importantes para la salud pública.

Por ejemplo, las pruebas epidemiológicas de que las dietas con contenido elevado de hortalizas y frutas protegen contra cánceres de cierta cantidad de localizaciones han estimulado varios experimentos en animales y de otros tipos. Estos sugieren que los factores protectores no son solo un número de microcomponentes que pueden ser agrupados y denominados antioxidantes (carotenoides, vitaminas C y E, y el mineral selenio), sino que también lo son un número y combinación desconocidos de microcomponentes de alimentos de origen vegetal, ahora comúnmente conocidos como compuestos bioactivos.

Una ventaja de representar las dietas en términos de componentes específicos es la posibilidad de relacionar esta información de manera directa con el conocimiento fundamental de la biología (metabolismo, respuestas celulares, cambios hormonales, etc.).

Los aspectos del tiempo de exposición y el tiempo de medición (véase el Recuadro 3.1) y los métodos de medición (Recuadro 3.2) son muy importantes en la medición de las dietas para estudios de enfermedades crónicas.

### RECUADRO 3.2 LA MEDICIÓN DE LAS DIETAS

Tradicionalmente los estudios diseñados para evaluar la relación entre los alimentos, la nutrición y el estado de salud o las enfermedades resultantes han implicado el pesaje y la medición de todos los alimentos y bebidas consumidos. Esas técnicas tan laboriosas imposibilitan realizar estudios a grandes cantidades de personas. Sin embargo, ahora se han desarrollado y validado métodos simplificados y normalizados de evaluar el consumo alimentario. Estos métodos han permitido comprender mejor la importancia de la dieta para el riesgo de cáncer.

En el método de "recuento de 24 horas", que constituye la base de la mayoría de las encuestas de nutrición nacionales, a las personas se les pide que informen sobre el consumo de alimentos de todo el día anterior. Las entrevistas las conducen nutricionistas o entrevistadores entrenados. El método tiene la ventaja de que no es necesario que el participante sepa leer o reciba entrenamiento alguno; solo debe realizar un esfuerzo mínimo. La limitación más seria de este método es que el consumo alimentario es muy variable de un día para otro.

Los registros alimentarios o los diarios de alimentos son partes detalladas, comida por comida, de los tipos y cantidades de alimentos y bebidas consumidos durante un periodo específico, típicamente de 3 a 7 días. El método concede un peso considerable al individuo, lo que limita su aplicación a personas que saben leer y escribir y que también están altamente motivadas. El esfuerzo que hacen para mantener los registros de la dieta quizás incremente conscientemente el consumo de alimentos y estimule una alteración en la dieta. Sin embargo, el registro de las dietas posee la ventaja distintiva de no depender de la memoria y de permitir mediciones directas del tamaño de las porciones. Los registros alimentarios reducen el problema de la variación de un día a otro tomando el promedio de un número de días, mientras que la variabilidad entre un día de semana y el fin de semana, que en algunas sociedades es alta, puede tomarse en consideración.

Los métodos de recuento de corto plazo y de registro de la dieta generalmente son caros, pueden no ser representativos del consumo regular y son inapropiados para la evaluación de la dieta en el pasado. Por estas razones, muchos investigadores ahora usan los cuestionarios de frecuencia de alimentos, que incluyen una lista de alimentos y una sección de respuestas de frecuencia para que las personas informen cuán frecuentemente han comido cada alimento. Las dietas tienden a ser razonablemente bien correlacionadas de un año al otro y a las personas generalmente se les pide que describan su frecuencia en el consumo de alimentos con referencia al año anterior. Los cuestionarios de frecuencia de alimentos son fáciles de completar para personas que saben leer y escribir, generalmente como un formulario que se autoadministra. El procesamiento se digitaliza fácilmente y no es caro, por lo que incluso es posible efectuar estudios prospectivos que implican evaluaciones repetidas de las dietas entre decenas de miles de personas.

Los métodos de cuestionarios sobre las dietas se validan por comparación con métodos más elaborados. Los registros alimentarios son particularmente atractivos porque no dependen de la memoria y porque cuando se usan escalas de peso para valorar las dimensiones de las porciones, no depende de la percepción de la cantidad de alimentos que se comieron. Los estudios de validación generalmente muestran que el grado de error de medición derivado de los cuestionarios de frecuencia de alimentos es similar al de otros métodos (Willett, 1990a)

### ALIMENTOS, BEBIDAS Y PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

El uso de alimentos y bebidas para representar la dieta tiene diversas ventajas prácticas cuando se están examinando las relaciones con enfermedades. Cuando hay alguna razón para creer que cierto componente de la dieta está asociado con el riesgo, pero no se ha formulado una hipótesis específica, un examen de la relación de los alimentos y de los grupos de alimentos con el riesgo de la enfermedad, como el que aparece en el capítulo 6, proporcionará una vía de explorar la información. Las asociaciones observadas con alimentos específicos pueden conducir a una hipótesis relacionada con una sustancia química definida.

Por ejemplo, las observaciones de que consumos más altos de verduras y hortalizas amarillas están asociados con tasas reducidas de cáncer de pulmón han conducido a la hipótesis de que el antioxidante b-caroteno puede proteger al ADN del daño ocasionado por especies moleculares efímeras y altamente reactivas conocidas como radicales libres (Peto y cols., 1981). El hallazgo de Graham y cols. (1978) de que el consumo de hortalizas crucíferas está inversamente relacionado con el riesgo de cáncer de colon respaldó la propuesta de

que los indoles o isotiocianatos, compuestos biactivos contenidos en estos vegetales, pueden ser protectores (Wattenberg y Loub, 1978). Cuando, como puede suceder, tales hipótesis no están respaldadas por otras investigaciones, no debe concluirse que las dietas como tal no están relacionadas con el riesgo de enfermedad, sino que algunos otros componentes de la dieta pueden ser los factores claves.

Los análisis epidemiológicos basados en alimentos y bebidas, a diferencia de los estudios de componentes alimentarios, suelen ser más aplicables para recomendaciones alimentarias porque los individuos y las instituciones determinan el consumo de nutrientes en gran medida mediante su propia selección de alimentos. Aun cuando se haya demostrado convincentemente que un componente alimentario específico está relacionado con el riesgo de enfermedad, esto no constituye información suficiente para hacer recomendaciones alimentarias. Los alimentos son mezclas extremadamente complejas de diferentes componentes que pueden competir o antagonizar con la biodisponibilidad de cualquier nutriente en particular contenido en ellos, o alterarla.

El mejor enfoque de estudios epidemiológicos de relaciones entre dieta y enfermedad combina los análisis de componentes alimentarios con los de alimentos y

bebidas, por separado y de conjunto. De esta manera, es menos probable que se omita un hallazgo potencialmente importante. Más aún, la relación de causalidad se fortalece cuando se observa una asociación, ya sea con el consumo general de un componente alimentario o con más de una fuente de alimentos de tal componente, en especial cuando las fuentes son, por lo demás, diferentes. Esto proporciona múltiples evaluaciones del potencial de otros componentes de inducir a error; si se observa una asociación para una sola fuente alimentaria del componente otros factores contenidos en ese alimento tenderían a estar similarmente asociados con la enfermedad. Por ejemplo, la hipótesis de que las bebidas alcohólicas incrementan el riesgo de cáncer de mama se refuerza al observar no solo una asociación general entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de mama, sino también al observar asociaciones independientes con la ingesta tanto de cerveza como de licores. Esto hace menos probable que otros factores distintos del alcohol, que están presentes en solo una de estas bebidas, sean los responsables del aumento del riesgo.

Además, es evidente que el riesgo de cánceres de algunas localizaciones resulta modificado no solo por el balance de los componentes alimentarios y de los alimentos y bebidas, sino también por los medios que se utilizan para procesar los alimentos, tal y como se resume en el capítulo 7. Por tanto, el estudio de, digamos, la forma en que se fríen o salan los alimentos según la costumbre de la región, del tecnólogo alimentario o del cocinero, se ha convertido en una parte importante del trabajo de los científicos investigadores interesados en el tema de la dieta y el cáncer.

#### El panel estimó el valor relativo de la evaluación alimentaria como sigue:

- El enfoque más efectivo para examinar la relación entre los alimentos, la nutrición y el cáncer es realizar análisis, en todos los niveles, de: componentes alimentarios individuales; alimentos y bebidas; grupos de alimentos; métodos de procesamiento de alimentos; y las dietas como un todo.

### 3.3 ESTUDIOS BIOLÓGICOS Y EXPERIMENTALES

**Los estudios que utilizan mediciones biológicas y diseños experimentales pueden llevarse a cabo con seres humanos o con animales, o con material humano, animal o microbiano, o con cultivos de células. A diferencia de la mayoría de los análisis epidemiológicos, los estudios**

**experimentales requieren más que observación. El científico controla el sistema bajo investigación haciendo intervenciones precisas en diferentes subgrupos de la población en estudio (humanos, animales, tejidos, células), y compara los resultados entre estos subgrupos. El resultado puede ser la incidencia de cáncer en un estudio humano de quimioprevención; cambios metabólicos en un estudio a corto plazo en voluntarios humanos; indicadores de riesgo de cáncer en estudios de células humanas; incidencia tumoral en un experimento animal; o actividad biológica alterada en estudios de tejidos o células.**

**Las pruebas derivadas de la epidemiología observacional que utilizan medidas de exposición autoinformadas pueden sustentarse mediante la inclusión de datos sobre biología humana: marcadores fisiológicos y bioquímicos y mediciones de procesos moleculares. Asimismo, pueden reforzarse más aún con datos de estudios experimentales ¾ con humanos, animales o in vitro¾. Tanto los estudios epidemiológicos como los experimentales pueden estimular investigaciones complementarias utilizando la vía alternativa. En general, la epidemiología, respaldada por hallazgos biológicos y experimentales convincentes, puede proporcionar sólidas pruebas de relaciones causales entre la dieta y el cáncer.**

#### BIOMARCADORES . . . . .

El análisis de materiales biológicos como el plasma, otros tejidos o el ADN, se está utilizando ampliamente en estudios humanos, así como en modelos no humanos, para mejorar la comprensión de las relaciones entre los alimentos y la nutrición y el cáncer. En principio, se pueden usar índices biológicos (“biomarcadores”) para mejorar la medición de la exposición, la susceptibilidad del huésped o resultados tempranos (precancerosos).

Los biomarcadores son identificables en varias de las diversas etapas del proceso del cáncer. Estos incluyen desde biomarcadores de exposición hasta factores capaces de incrementar el riesgo, por ejemplo, los hidrocarburos aromáticos policíclicos o el alcohol; pasando por biomarcadores de las etapas tempranas del cáncer, como los cambios en la proliferación celular o en la expresión del gen; hasta manifestaciones tempranas identificables del cáncer como los focos de criptas aberrantes en la mucosa del colon. Por sobre todos están los biomarcadores de susceptibilidad, ya sea genéticos, como la mutación en la línea germinal en un gen supresor de tumor, por ejemplo el *BRCA-1* o el *APC*, o un polimorfismo en una enzima metabolizadora de carcinógeno, por ejemplo *NAT2* o *GSTM1*, ya sea adquiridos, por ejemplo, los niveles de hormonas específicas, los niveles de insulina o la relación cintura/cadera.

Los datos sobre biomarcadores de exposición derivados de estudios con seres humanos tienen la ventaja de no depender de la memoria o del conocimiento del individuo. Por ejemplo, el sodio urinario puede ser una medida mejor del consumo de sodio que cualquier otro método de registro de dieta, porque la mayor parte del sodio de las dietas que se comen en países desarrollados está contenido, en cantidades muy variables, en alimentos procesados. Otra ventaja adicional es que muchas mediciones de la sangre pueden hacerse a partir incluso de muestras recogidas y conservadas para otros propósitos, lo que permite que los cálculos de las exposiciones se puedan hacer en cualquier momento, incluso cuando se pueda disponer de nuevos tipos de pruebas. Esa nueva información puede incorporarse entonces al conjunto de datos ya existentes.

Sin embargo, los biomarcadores no siempre son indicadores confiables de consumo. Por ejemplo, aunque los niveles de un nutriente puedan medirse en tejidos (incluida la sangre), estos niveles a menudo son altamente regulados homeostáticamente, y por tanto reflejan pobremente el consumo alimentario. Los niveles de retinol, calcio y sodio en la sangre son buenos ejemplos. Como sucede con el consumo alimentario, la relación entre niveles en sangre y excreción urinaria de algunos otros nutrientes puede fluctuar de manera sustancial en períodos relativamente cortos de tiempo, por lo que una sola medición no sería un buen reflejo del consumo a largo plazo.

Además, los biomarcadores a menudo son inapropiados en estudios de casos y controles porque, en presencia del cáncer, los niveles de nutrientes en los tejidos pueden alterarse debido al propio cáncer, a su tratamiento o a cambios en la dieta (Wald y cols., 1986).

La epidemiología molecular investiga los biomarcadores del riesgo de cáncer mediante la detección y la medición del daño del ADN, en especial la formación de aductos y las mutaciones genéticas asociadas a estos (McMichael, 1994). Se ha identificado el daño genético o la “huella dactilar” causada por aflatoxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos, agentes oxidantes y otros carcinógenos sobre los genes. La medición del daño genético y las mediciones correspondientes de la habilidad para reparar el ADN ayudan a dilucidar los efectos de los alimentos y la nutrición en el proceso del cáncer (Schulte y Perera, 1993; Groopman y cols., 1994).

Los biomarcadores de la susceptibilidad al cáncer también pueden medirse, en especial las variaciones genéticas congénitas (polimorfismos), en un locus particular del gen. Por ejemplo, hay un cúmulo de pruebas de que el estado de los acetiladores de un individuo, lo

cual determina su capacidad para metabolizar aminas heterocíclicas potencialmente carcinogénicas, influye en el riesgo de cáncer de colon. Los acetiladores rápidos parecen estar asociados con el incremento del riesgo de cáncer de colon (Vineis y McMichael, 1996), y esto quizá refleje su patrón de respuesta metabólica a las aminas heterocíclicas presentes en las carnes cocinadas. Existen ciertas pruebas recientes de que la combinación de un consumo de carne por encima de la media, sobre todo si está muy cocinada, junto a un estado rápido de los acetiladores, comporta un riesgo particularmente elevado de cáncer de colon (Roberts-Thomson y cols., 1996). También se está usando cada vez más la identificación de genotipos de susceptibilidad mediante análisis del ADN. Por ejemplo, es posible determinar el estado de los acetiladores estableciendo directamente el genotipo del ADN en los glóbulos blancos. Hay muchos otros polimorfismos, en especial de las enzimas P450.

Las mediciones de la actividad de proliferación celular también pueden ser reveladoras. Como la proliferación celular es un paso crucial en la formación de la célula cancerosa, los factores alimentarios que desaceleran esta proliferación podrían tener un efecto importante en el cáncer humano al retardar la promoción y progresión tumoral de manera que nunca a lo largo de la vida el cáncer se desarrolla lo suficiente para que se pueda detectar.

Otro proceso importante en el estudio del proceso del cáncer es la apoptosis, o muerte celular programada, que depende del control genético pero que también se ve afectada por las exposiciones ambientales, incluida la alimentaria. Este es el proceso que asegura en los organismos multicelulares la muerte de células indeseadas o con un ADN muy dañado. Es de gran importancia en el desarrollo del organismo, y parece desempeñar un papel fundamental al permitirle al cuerpo desembarazarse de células eventualmente cancerosas. El equilibrio entre la apoptosis y la proliferación celular probablemente sea fundamental en la determinación de que un cáncer llegue a desarrollarse o no.

Con el correr del tiempo, la investigación a nivel molecular y submolecular puede identificar los mecanismos genéticos mediante los cuales factores ambientales, incluidos los alimentos y la nutrición, afectan al riesgo de cáncer. Esto, a su vez, podría reforzar estrategias correctas de salud pública. Los procedimientos moleculares también pueden posibilitar que las personas que viven en países con una infraestructura médico-clínica desarrollada, sean estudiados por la vía del tamizaje para determinar la vulnerabilidad, heredada o adquirida, al cáncer.



## ESTADOS PRECÁNCEROSOS . . . . .

Los cánceres de algunas localizaciones, incluidos los de esófago, estómago, colon, mama y cuello de útero, pueden estar precedidos por estados precancerosos diagnosticables, y cuya sola presencia, según se sabe, incrementa el riesgo de cáncer. Dado el largo período de desarrollo de la mayoría de los cánceres, la investigación de esas lesiones precursoras puede arrojar luz sobre la causalidad de los cánceres correspondientes. Las pruebas sobre el efecto de los alimentos y la nutrición sobre algunos de estos estados precancerosos se evalúan en el capítulo 4.

Por ejemplo, casi todos los cánceres de colon se desarrollan a partir de pólipos adenomatosos del colon, y la información sobre la relación entre la dieta y estos pólipos también es importante para el cáncer de colon (véase el capítulo 4.10). Existen varios tipos de pólipos adenomatosos histológicamente diferentes. La determinación de los factores de riesgo para aquellos que evolucionan hacia el cáncer permitirá identificar los factores de riesgo para la etapa temprana del cáncer mismo, al igual que una intervención temprana.

## MODELOS ANIMALES . . . . .

Para probar los efectos de los alimentos y la nutrición en el cáncer se utilizan animales de laboratorio. Animales agrupados aleatoriamente en un número de subgrupos pueden recibir dietas de variada o diferente composición durante un período de tiempo, manteniendo constantes todos los otros factores controlables, para ver qué componentes alimentarios disminuyen o incrementan las tasas de cáncer. Se los puede exponer a diferentes niveles de nutrientes (por ejemplo, grasas o fibras) o a dosis distintas de supuestos carcinógenos (como pesticidas o aditivos alimentarios), y después medir los efectos. Se les puede provocar la iniciación de tumores mediante radiaciones, virus u otros carcinógenos químicos, para después investigar el efecto de componentes alimentarios en la promoción y progresión de esos tumores.

Los modelos animales también se usan para evaluar riesgos toxicológicos potenciales como medio de establecer regulaciones y pautas que especifiquen los niveles de exposición acordados como seguros en el medioambiente y en los suministros de alimentos.

Las dos ventajas principales de los estudios con animales son que las condiciones de laboratorio pueden controlarse cuidadosamente, como no sería posible hacerlo en ningún ambiente humano normal, y que la variabilidad genética entre individuos es en gran medida

evitable. Es prudente considerar los resultados de las pruebas con animales como indicativos del posible efecto de un componente alimentario, un alimento o un hábito alimentario sobre el riesgo de cáncer humano; mucha información acerca del proceso del cáncer ha sido obtenida por estos medios. Los datos resultantes de estudios con animales se han incorporado en las revisiones de la literatura en el capítulo 4.

Sin embargo, los animales de laboratorio no son seres humanos en miniatura. La anatomía, la fisiología y la bioquímica varían notablemente entre las especies. Algunas sustancias que se sabe que son mutagénicas o carcinogénicas en modelos animales no afectan a las personas, y viceversa. Por ejemplo, la aflatoxina B<sub>1</sub>, carcinógeno conocido del hígado humano, no induce el carcinoma hepatocelular en ratones, ni siquiera en dosis muy altas. Además, algunos de los factores que hacen que los estudios de laboratorio resulten atractivos, tales como una maduración temprana y una vida normal breve, pueden tornar problemática la extrapolación a los seres humanos.

Los estudios con animales también tienen otras limitaciones. Para obtener resultados estadísticamente significativos, los carcinógenos y los nutrientes suelen administrarse a los animales en dosis bastante más altas que cualquier equivalente concebible en la vida real. Aun cuando se compruebe que una sustancia induce tumores o modifica el riesgo de cáncer en animales, esto puede ocurrir solo en concentraciones que nunca se encuentran en las condiciones existentes fuera del laboratorio (Ames y cols., 1987; Hoel y cols., 1988).

Los estudios en animales pueden permitir la identificación de los factores alimentarios específicos que modifican la incidencia de cáncer y de las rutas biológicas mediante las cuales los factores alimentarios que se cree que modifican el riesgo de cáncer producen su efecto. Como los alimentos pueden contener miles de componentes, un trabajo de laboratorio meticulosamente enfocado, impracticable o imposible de realizar con poblaciones de personas, puede aportar hipótesis para guiar la investigación epidemiológica y revelar vías modificables hacia el cáncer en seres humanos.

## ESTUDIOS IN VITRO . . . . .

Muchas sustancias que causan mutaciones en microorganismos también producen mutaciones en células mamarias y son capaces de inducir cáncer en animales y en seres humanos. Esta observación fundamenta la utilidad de las pruebas de mutagenicidad bacteriana (como la prueba de Ames), que han sido ampliamente utilizadas para estudiar los efectos biológicos y la



presunta carcinogenicidad de las sustancias, incluidos los constituyentes alimentarios. Como estas pruebas de corta duración son bastante fáciles de realizar en un laboratorio y sus resultados pueden estar disponibles en pocos días y a un bajo costo, han sido ampliamente utilizadas para estudiar los efectos de los componentes de las dietas humanas.

Esas pruebas proporcionan pautas para la investigación con seres humanos, ayudan a explicar mecanismos de acción biológicos y otorgan confiabilidad a otros hallazgos. No obstante, sus resultados no pueden ni deben ser extrapolados directamente a los seres humanos (Ames y cols., 1987).

Por ejemplo, importantes carcinógenos humanos, tales como el amianto o el alcohol, no son mutagénicos. Pueden actuar de otras formas, ya sea afectando a la permeabilidad de los tejidos del huésped al carcinógeno, alterando los equilibrios hormonales que inhiben o promueven el crecimiento del tumor, cambiando la respuesta inmune del huésped, o afectando al grado de división celular. Como estas actividades no genotóxicas no se reproducen en sistemas bacterianos u otros sistemas de pruebas de mutagenicidad, se producirán resultados negativos falsos: no se detectará ninguna mutagenicidad a pesar del potencial carcinogénico en seres humanos. También pueden producirse resultados positivos falsos si un componente alimentario es mutagénico en microbios pero no mutagénico o carcinogénico en humanos. Sin embargo, la sensibilidad de esas pruebas para identificar carcinógenos químicos conocidos es alta, y ellas han contribuido sustancialmente a nuestro conocimiento sobre la carcinogénesis.

### RUTAS BIOLÓGICAS

Las pruebas experimentales y epidemiológicas que indican una asociación causal entre un aspecto de la dieta y el cáncer se refuerzan cuando se identifica una ruta o un mecanismo biológico mediante el cual el proceso del cáncer puede modificarse, y cuando este mecanismo es biológicamente admisible. De hecho, se puede argüir que los datos epidemiológicos, por muy sólidos y coherentes que sean, son una base inadecuada para cualquier conclusión definitiva de causalidad, a menos que esté sustentada por pruebas mecanicistas.

Lo contrario, sin embargo, no se aplica: la identificación de un mecanismo, aun cuando sea biológicamente admisible, no es en sí mismo prueba suficiente, sencillamente porque los mecanismos pueden esgrimirse para sustentar una variedad casi infinita de hipótesis.

La información sobre los mecanismos puede derivarse de cualquier tipo de estudio experimental: de estudios en humanos, en animales o de células *in vitro*. Dicha información se incorpora en las revisiones del capítulo 4. Por ejemplo, los mecanismos mediante los cuales la sal irrita y lesiona la mucosa gástrica y potencia los carcinógenos en una etapa tardía del proceso del cáncer de estómago, sustenta y refuerza la prueba de que las dietas que contienen una cantidad sustancial de sal y los alimentos salados aumentan el riesgo del cáncer de estómago (Correa, 1992). Igualmente, las pruebas que indican que el alcohol influye en el metabolismo de los estrógenos refuerza la probabilidad de que la relación reiteradamente observada entre el consumo de alcohol y un incremento del riesgo de cáncer de mama es causal (Reichman y cols, 1993). Otros ejemplos en los que los datos mecanicistas, en particular los derivados de los estudios con animales e *in vitro*, son valiosos, incluyen los extensos hallazgos sobre una amplia variedad de compuestos bioactivos que en la actualidad aportan posibles explicaciones para las tasas más bajas de cáncer de varias localizaciones que se asocian con dietas ricas en hortalizas y frutas.

La biología celular brinda crecientes esclarecimientos respecto a la génesis del cáncer, lo que permite una mayor comprensión de los pasos que conducen desde una división celular normal, a través de la iniciación de células cancerosas, al crecimiento, proliferación e invasión de estas células, y finalmente, a su diseminación a puntos distantes. Estudios fisiológicos, celulares y genéticos aportan pruebas de muchas rutas biológicas a través de las cuales factores ambientales, incluida la dieta, pueden modificar el proceso del cáncer (WCRF, 1993).

### El panel evaluó el valor relativo de los estudios biológicos y experimentales como se explica a continuación:

- Los biomarcadores de la susceptibilidad al cáncer, ya sean genéticos o adquiridos, están comenzando a resultar útiles instrumentos en la investigación del cáncer. Los datos derivados del análisis de los biomarcadores, si se interpretan cuidadosamente, pueden aportar información útil para sustentar pruebas epidemiológicas y experimentales. El uso bien dirigido de los biomarcadores moleculares en la epidemiología deberá aportar valiosos esclarecimientos sobre la influencia de los factores alimentarios en el riesgo de cáncer, tanto para individuos y poblaciones normales como susceptibles.

- Las lesiones precancerosas, cuando se investigan, pueden producir pruebas útiles e incluso sólidas de que los factores alimentarios afectan al riesgo mismo de cáncer.
- Los modelos animales pueden producir información que guíe y respalde los estudios epidemiológicos, e identificar mecanismos que también pueden aplicarse a las personas, pero que, aislados, no proporcionan una prueba satisfactoria sobre las relaciones entre las dietas y el riesgo de cáncer humano.
- La información derivada de las pruebas de mutagenicidad microbiana puede guiar y respaldar los estudios epidemiológicos, pero por sí misma no aporta pruebas satisfactorias sobre el riesgo de cáncer humano y debe interpretarse con más cautela que los datos referentes a animales.
- Los mecanismos, cuando se los identifica y cuando son biológicamente admisibles, constituyen pruebas importantes de las relaciones causales entre alimentos y nutrición y cáncer cuando corroboran sólidas pruebas epidemiológicas y de otro tipo, pero aisladamente, son insuficientes para evaluar el riesgo humano.

### 3.4 PONDERACIÓN DEL RIESGO

**Los hallazgos de la ciencia ejercen un impacto profundo sobre la política pública y, por consiguiente, sobre la manera en que vivimos. Los legisladores y otras autoridades políticas necesitan estar razonablemente seguros de que las recomendaciones basadas en pruebas científicas están bien fundamentadas, y son importantes y prácticas.**

**Hay métodos concertados para juzgar cuándo los hallazgos de epidemiología, sustentados por información derivada de estudios experimentales y de otro tipo, llegan a ser una prueba satisfactoria de relaciones causales entre los factores ambientales y la aparición de una enfermedad.**

**Las pruebas de que cierto aspecto de la dieta probablemente o seguramente modifica el riesgo de cáncer son intrínsecamente importantes para la ciencia; pero, en general, solo son significativas para las instancias de decisión política y el público en general si se puede demostrar que la relación causal también es importante. Por consiguiente, los científicos interesados en la salud pública también estiman la medida en que los factores**

**alimentarios pueden influir en la incidencia de cáncer. Esto se hace evaluando la solidez de la asociación entre la exposición y la enfermedad; el riesgo absoluto (que depende de la fortaleza de la asociación causal y la prevalencia de la enfermedad); el riesgo atribuible a la población (que depende de la fortaleza de la relación causal y la prevalencia de la exposición); y los datos sobre dosis-respuesta (la medida en que el riesgo disminuye o aumenta al incrementar la exposición).**

**Estos cálculos pueden constituir una base confiable para las políticas de salud pública en el sentido de que pueden reducir la incidencia de cáncer y como consejos para el público en general, expresados en términos cuantificados.**

### CAUSALIDAD . . . . .

Las recomendaciones alimentarias dirigidas a prevenir el cáncer se hacen sobre la base de que hay suficientes pruebas de una relación causal entre aspectos pertinentes de la dieta y el riesgo de cáncer.

El concepto de causalidad se usa como un instrumento para entender el mundo y la manera en que funciona, sin pensar necesariamente acerca de lo que significa “causa”. La causalidad es una interpretación que descansa en la observación de una asociación de eventos. El proceso causal nunca puede observarse directamente por sí mismo; siempre se infiere. Los científicos de cualquier disciplina, física, química o biológica, ya sea haciendo un experimento activo u observando un sistema natural, no pueden probar en forma absoluta la causalidad, y siempre es posible que la investigación ulterior produzca pruebas que cambien las conclusiones. Sin embargo, los científicos pueden confiar más o menos en las interpretaciones causales que hacen a partir de asociaciones observadas como resultados de una investigación, dependiendo de su tipo y calidad (Marmot, 1986).

Estudios epidemiológicos, experimentales y otros, sobre alimentos, nutrición y cáncer, junto con trabajos similares en las ciencias de la salud, producen pruebas de asociaciones entre exposiciones ambientales y la aparición de enfermedades como efecto. De acuerdo con los criterios de causalidad establecidos originalmente por Bradford Hill (Hill, 1965; IARC, 1990), existe un consenso general de que las asociaciones pueden evaluarse como de naturaleza causal cuando las exposiciones preceden a los efectos, y cuando las asociaciones son consistentes, no sesgadas, sólidas, escalonadas, coherentes, repetidas, pronosticables y admisibles.

Por ejemplo, como se revisa y evalúa en el capítulo 4.9, hay una variedad de pruebas epidemiológicas de estudios de correlación, de casos y controles y de

cohortes de que la aflatoxina alimentaria (producida por un hongo en ciertos alimentos conservados en condiciones de humedad y calor) está relacionada con el cáncer primario de hígado en los seres humanos. La aflatoxina es un carcinógeno potente en algunos estudios experimentales con animales. También se han identificado mecanismos: se conoce que la aflatoxina se une al ADN celular, forma aductos promutagénicos sobre las bases de guanina del ADN, y está asociada con una mutación única del gen supresor de tumor *p-53*, que se sabe que es importante en el desarrollo de muchos cánceres (Hsu y cols., 1991). Por tanto, los datos de diferentes tipos de estudios epidemiológicos, de estudios con animales y de identificación de mecanismos admisibles, todos apuntan hacia la conclusión de que la aflatoxina incrementa el riesgo de cáncer primario de hígado.

Otro ejemplo, revisado en el capítulo 4.5, es que en muchos estudios de casos y controles y de cohortes, las personas que consumen mayores cantidades de hortalizas y frutas han experimentado menor riesgo de cáncer de pulmón que las que consumen menores cantidades de estos alimentos, incluso habiendo ejercido un cuidadoso control para el hábito de fumar cigarrillos. Adicionalmente, los niveles de  $\beta$ -carotenos en muestras de sangre recogidas para estudios de prospección han estado inversamente asociados, de manera consistente, con el riesgo de cáncer de pulmón. No obstante, el  $\beta$ -caroteno puede ser solamente un marcador para otros componentes correlacionados con las hortalizas y las frutas.

La cantidad de estos componentes que podrían verosímilmente reducir la incidencia de cáncer de pulmón es grande e incluye compuestos capaces de bloquear la activación de carcinógenos ambientales (por ejemplo, isotiocianatos), actuar como antioxidantes para disminuir o prevenir daños del ADN (por ejemplo, varios carotenoides), o modificar la metilación o reducir las rupturas cromosómicas (ácido fólico). En varios estudios extensos de intervención, la utilización de dosis farmacológicas de  $\beta$ -carotenos no logró reducir la incidencia de cáncer de pulmón y pudo, incluso, haber incrementado el riesgo. Estos hallazgos sugieren fuertemente que los  $\beta$ -carotenos no son responsables de los beneficios observados por el consumo de hortalizas y frutas.

Así, en este ejemplo la prueba epidemiológica que respalda la ventaja de las frutas y hortalizas es sólida, y hay mucha posibilidad biológica de que numerosos componentes de estos alimentos desempeñen un papel preventivo/protector. Pero hasta el presente, aunque no se conoce qué combinación de estos componentes

o qué mecanismos explican los hallazgos epidemiológicos, el conjunto de pruebas de que las hortalizas y frutas protegen contra el cáncer de pulmón es convincente.

Datos epidemiológicos consistentes, preferiblemente respaldados por pruebas de admisibilidad biológica pueden, por sí mismos, ser prueba suficiente para inferir causalidad. La mayor parte del conocimiento de la causalidad del cáncer, y por tanto de su prevención mediante modificación de factores ambientales ajenos a la dieta, está basada primariamente en hallazgos epidemiológicos sustentados por admisibilidad biológica. Estos incluyen: el hábito de fumar cigarrillos (cánceres de la boca y faringe, esófago, pulmón, páncreas, vejiga); radiación solar (piel), radiación ionizante (casi todos los cánceres); amianto (pulmón); exposiciones ocupacionales a carcinógenos (vejiga, piel, leucemia); arsénico en suministros de agua (piel); infecciones víricas (linfoma de Burkitt, cuello de útero, hígado) y hormonas exógenas (mama, endometrio).

### CUANTIFICACIÓN DEL RIESGO . . . . .

La cuantificación del riesgo de cualquier enfermedad es una base esencial para la planificación de políticas de salud pública y, por cierto, también para la toma de decisiones individuales. No es suficiente saber que el riesgo de cáncer se ve afectado por la dieta. La cuestión clave es en qué medida. Si el consumo de alcohol aumenta el riesgo de cáncer de mama, y las dietas ricas en hortalizas reducen el riesgo de varios cánceres, ¿en qué medida la incidencia de cáncer a nivel poblacional puede verse afectada por estos factores y cómo pueden las personas hacer mejores evaluaciones que impliquen cambios en sus dietas y modos de vida? La valoración del riesgo ayuda a responder tales preguntas.

La fuerza de la relación entre el factor de riesgo y la aparición de la enfermedad suele expresarse en términos de riesgo relativo. Esta es la proporción de riesgo (o incidencia) de una enfermedad entre personas con una característica particular (como, por ejemplo, alto consumo de carnes) respecto a personas que no tienen tal característica (en este ejemplo, aquellas que no consumen carne o consumen muy poca). Los riesgos relativos por debajo de 1,0 -una asociación inversa- implican un efecto protector: un riesgo relativo de, por ejemplo, 0,5 para un alto consumo de hortalizas implica la mitad del riesgo. Los riesgos relativos por encima de 1,0 indican un riesgo incrementado.

Mientras más alto sea el riesgo relativo, más sólida la prueba de que existen relaciones causales: un riesgo

relativo de, digamos, 2,0 para un alto consumo de carnes implica el doble de riesgo, mientras que un riesgo relativo de 12,0 para una combinación de ciertos niveles de alcohol y tabaquismo no solo implica que el riesgo se incrementa en 12 veces, sino que es una sólida prueba de causalidad.

El riesgo absoluto es también importante. Valores pequeños de riesgo relativo, cuando son consistentes, son importantes cuando la cantidad de personas afectadas es alta. Un gran riesgo relativo de un cáncer raro representa solo un pequeño riesgo absoluto, lo que razonablemente puede considerarse que no es muy significativo ni para los planificadores de salud pública ni para las personas que estén evaluando sus propios modos de vida. En contraste, un bajo riesgo relativo puede representar un gran riesgo absoluto cuando se trata de un cáncer común. Por ejemplo, un riesgo incrementado de 10% implícito por un riesgo relativo de, digamos, 1,1, significa muchos casos extras de cánceres de colon y mama en Europa y América del Norte, donde estos cánceres son muy comunes. La evaluación de bajos riesgos relativos depende de las dimensiones y calidad de los estudios en que dichos riesgos son hallados. Bajos riesgos relativos pueden valer para fortalecer la prueba si se manifiestan regularmente en estudios amplios y bien diseñados.

#### CUANTIFICACIÓN DE RECOMENDACIONES . . . . .

Las autoridades políticas y el público en general necesitan saber hasta qué punto el cáncer puede prevenirse por medios alimentarios. También necesitan saber cuáles son los medios alimentarios más efectivos para evitar el cáncer. La conclusión de que las hortalizas y las frutas protegen contra varios cánceres no es muy útil por sí sola. La cuestión es qué cantidad de hortalizas y frutas.

Los datos de dosis-respuesta describen cómo el grado de exposición a factores ambientales importantes (dosis) afecta al riesgo de padecer la enfermedad (respuesta) (Rose, 1992). En el caso de alimentos y nutrición, cualquier efecto sobre el riesgo de cáncer es complejo: generalmente es un factor del equilibrio relativo de los componentes alimentarios dentro de las dietas como un todo, durante un período de tiempo prolongado, quizá varias décadas.

La comparación de los resultados de numerosos estudios epidemiológicos conducidos en diferentes sociedades, en los que la relación entre consumo y dosis-respuesta ha sido estimada a nivel poblacional o individual, brinda una amplia gama de información que permite fijar objetivos cuantificados relativamente confiables, como se especifica en el capítulo 8.

De ahí que, en el caso de las hortalizas y frutas, la recomendación que se ha hecho en varios informes sobre dieta y cáncer, de comer como mínimo cinco raciones o al menos 400 gramos al día, será racional y estará justificada si los estudios demuestran consistentemente que el riesgo de cánceres de varias localizaciones se reduce de manera sustancial cuando se consumen habitualmente los niveles recomendados de frutas y hortalizas, o más. Las pruebas de que se obtiene una mayor protección consumiendo por encima de este nivel y de que el riesgo es mayor si se consume por debajo corresponden a un modelo relativamente simple de dosis-respuesta para un factor protector. Dentro de los límites, mientras más, mejor.

Un gráfico de dosis-respuesta correspondiente al efecto de un aspecto de la dieta sobre el riesgo de cáncer puede que no comience en cero, y puede no ser monótono. Se sabe que varios componentes alimentarios, entre ellos varias vitaminas y minerales, ejercen efectos protectores contra varias enfermedades hasta ciertos niveles, pero también son tóxicos en altas dosis; esto podría explicar por qué no han sido efectivos algunos estudios de intervención que utilizan suplementos de microcomponentes considerados protectores contra el cáncer tal y como están contenidos en los alimentos. Los investigadores que efectuaron estos estudios pueden haber supuesto curvas de dosis-respuesta lineales (mientras más, mejor), mientras que en realidad, la curva de dosis-respuesta puede ser más compleja.

En lo posible, las recomendaciones alimentarias diseñadas para prevenir el cáncer deben ser consistentes para todos los cánceres y preferiblemente deberían también ser consistentes con recomendaciones diseñadas para prevenir otras enfermedades. No obstante, la dosis-respuesta para un aspecto particular de la dieta puede variar en casos de cánceres diferentes, y también entre el cáncer y otras enfermedades. Tomemos el alcohol como ejemplo. Las pruebas resumidas en los capítulos 4 y 5 indican que el alcohol aumenta el riesgo de cáncer de esófago solo entre los bebedores regulares y que este riesgo aumenta al fumar; que el alcohol incrementa el riesgo de cáncer primario de hígado, pero solo en forma indirecta a través de la cirrosis hepática y, por tanto, generalmente como resultado de importantes consumos de alcohol. Sin embargo, el riesgo de cáncer de mama se incrementa en lo que parece ser una dosis-respuesta lineal que comienza con la cantidad más pequeña de alcohol. Por otra parte, pequeñas cantidades de alcohol se identifican ahora como protectoras contra enfermedades coronarias (aunque no contra otras enfermedades del sistema circulatorio).

### RECUADRO 3.3 MÉTODOS PARA ESTABLECER CURVAS DE DOSIS-RESPUESTA

Los gráficos de dosis-respuesta se han preparado como un medio de resumir los resultados cuantitativos de los estudios de casos y controles y de cohortes. Los gráficos muestran los cambios en el riesgo relativo (RR), o razón de posibilidades (RP), de cáncer en una localización en particular para diferentes niveles de consumo de componentes alimentarios, o diferentes niveles de factores asociados.

Los esquemas muestran no solo la dirección de la asociación, es decir, si el riesgo de cáncer aumenta o disminuye con la exposición, sino que también permite estimaciones de niveles de exposición que pueden reducir el riesgo para ayudar a cuantificar las recomendaciones para la salud pública.

La mayor parte del material sobre dosis-respuesta aparece en las secciones de evaluación de los capítulos 5, 6 y 7.

#### Métodos usados para establecer los gráficos de dosis-respuesta

- Solo se utilizaron datos de estudios de casos y controles metodológicamente fundamentados con 200 casos o más, o de estudios de cohortes con 100 casos o más. En cánceres de determinadas localizaciones se utilizaron criterios más restrictivos en cuanto al tamaño del estudio.

- Para cada estudio, los riesgos relativos o la razón de posibilidades para las diferentes exposiciones, tal y como se daban en el estudio, se representaron en escala logarítmica. En los casos en que el nivel de exposición era de final abierto (generalmente la categoría más alta en el estudio), se adoptaron reglas específicas consistentes. Si no se proporcionaban cortes de cuantiles se buscaba la información del autor. (Algunos estudios importantes tuvieron que omitirse cuando no pudo obtenerse la información.)

- Cuando un estudio daba resultados separados para hombres y mujeres, estos resultados se muestran como líneas separadas en los gráficos.

- Se establecieron reglas para garantizar la comparabilidad entre los estudios y para controlar según las principales exposiciones causales que pueden inducir a error, por ejemplo, el tabaco para el cáncer de laringe, el índice de masa corporal para el cáncer de mama.

- Se utilizó una escala logarítmica para que la distancia visual por encima y por debajo de la línea de referencia de la categoría (RR o RP = 1) sea comparable. Por tanto, una RP de 2,0, que representa la duplicación del riesgo, es la misma distancia desde la línea de

referencia que una RP de 0,5, que representa la mitad del riesgo.

- Las representaciones individuales fueron ajustadas entonces a una línea de base común, usualmente la exposición más baja común a todos los estudios, haciendo pasar cada curva a través de RR o RP = 1 en esta exposición. Esto permite la comparación entre los estudios.

#### Interpretación

- Cuando se representan de esta manera, los datos pueden interpretarse como sigue, tomando el ejemplo del cáncer de pulmón y el consumo de hortalizas. Cuando el consumo va en ascenso desde 100 g/día hasta 500 g/día, el riesgo de cáncer de pulmón desciende en cerca de un 60%, independientemente de la tasa de base en la población y tomando en consideración el sexo, la edad y el hábito de fumar. Como otro ejemplo, para el cáncer de estómago, mayores consumos tanto de hortalizas como de frutas se asocian con una reducción del riesgo de este cáncer. Una reducción del 60% se observa al transitar por la escala de consumo de hortalizas desde 100 g/día a 350 g/día y de consumo de frutas de 50 g/día a cerca de 300 g/día.

## LA SALUD DE LAS NACIONES . . . . .

La tarea para los científicos comprometidos con el mejoramiento de la salud pública en la esfera de los alimentos, la nutrición y el cáncer, especialmente cuando asesoran a las autoridades políticas, no solo es identificar aspectos de la dieta que modifican el riesgo de cáncer, sino también estimar la medida en que el cáncer se puede prevenir mediante un cambio alimentario practicable, a nivel poblacional. Estas estimaciones tendrán más probabilidad de traducirse en acción política si indican la posibilidad de un beneficio sustancial.

Para ponderar el “riesgo atribuible a la población” se necesita información sobre el perfil de exposición de esta, junto con la estimación de riesgo relativo asociado con dicha exposición (preferiblemente expresada en forma de dosis-respuesta). En el caso de la dieta y el cáncer, el riesgo atribuible a la población puede indicar el número y/o proporción de cánceres prevenibles dentro de una población si todos los que están expuestos a un riesgo incrementado consumieran dietas asociadas con riesgos más bajos.

Por ejemplo, si el consumo regular de alcohol duplica el riesgo de cáncer de esófago, y un tercio de la población está constituido por bebedores habituales, entonces los bebedores (33%) y los no bebedores (67%) tendrían la misma cantidad de cánceres de esófago. Como la mitad de los cánceres en los bebedores se deben al consumo de alcohol, entonces un cuarto de todos los cánceres de esófago en esa población son atribuibles al consumo de alcohol.

Se pueden hacer cálculos extensivos a otras poblaciones de dos maneras: primero suponer que las relaciones dosis-respuesta documentadas (a menudo disponibles solo para unas pocas poblaciones) pueden extrapolarse más allá del límite de los datos observados; segundo, derivando relaciones dosis-respuesta de información internacional, y de otra información transcultural y multipoblacional. Cualquiera de los dos enfoques supone presunciones riesgosas. Entre los problemas que se presentan están las variaciones en la definición de términos y en la calidad de la información entre los países; la falta de control de factores interpoblacionales que inducen a error; y el hecho de



que las poblaciones pueden variar en su susceptibilidad.

Los cálculos del riesgo atribuible a la población son más confiables cuando los resultados de estudios intrapoblacionales son consistentes con los estudios transculturales. Cuando ocurren discrepancias significativas entre estos dos tipos de estimaciones, este hecho debe reconocerse explícitamente en el proceso de evaluación del riesgo.

Desde la perspectiva de quienes toman las decisiones políticas, una tarea de salud pública clave es estimar la medida en que el riesgo de cáncer en la población cambiaría si la media y el margen de variación de la exposición poblacional se desplazaran sustancialmente hacia exposiciones de menor riesgo utilizando políticas efectivas diseñadas con tal propósito (OMS, 1982; Rose, 1992).

El papel de los alimentos y la nutrición en la prevención del cáncer es complejo, y el riesgo de cáncer resulta modificado de manera característica por varios factores ambientales, incluida la dieta, que pueden interactuar entre sí.

Cuando se considera que una enfermedad tiene una causa ambiental única o principal, los cálculos del riesgo atribuible a la población pueden hacerse con relativa confianza y precisión. De ahí que la cantidad de defunciones evitables por cáncer de pulmón ocasionadas por el hábito de fumar cigarrillos, tanto en el mundo como en regiones y países específicos, puede expresarse de manera bastante precisa, por ejemplo: X defunciones anuales en el Reino Unido y Y defunciones anuales en China, a partir del consenso general de que dicho hábito es la causa principal de este cáncer. El potencial de vidas salvadas de enfermedades epidémico-infecciosas y carenciales también puede expresarse con precisión, bajo el supuesto de que estas enfermedades tienen una causa y un remedio.

Mientras mayor sea el volumen atribuible de cáncer relacionado con la dieta en las poblaciones que pueda ser cuantificado, y mientras mejor se haga esta cuantificación, más útil y persuasiva resultará esta información para las autoridades políticas. Si bien el riesgo de enfermedades crónicas, incluidos los cánceres de la mayoría de las localizaciones, es típicamente modificado por una cantidad de factores ambientales de los cuales la dieta puede ser simplemente uno, varios aspectos de la dieta pueden ser relevantes, algunos porque disminuyen el riesgo, otros porque lo aumentan. Además, los factores de riesgo pueden interactuar entre sí, produciendo tasas de riesgo mayores que las esperables por la simple suma de dichos riesgos.

Por ejemplo, actualmente se admite que el hábito de fumar, la tensión arterial alta y los niveles elevados de colesterol sérico actúan en una relación sinérgica para incrementar el riesgo de aterosclerosis. De ahí que en América del Norte el riesgo de enfermedades coronarias es ocho veces superior si coinciden los tres factores, incremento que resulta superior a lo que correspondería si se sumaran los tres riesgos por separado. De manera similar, el riesgo de cánceres del tracto aerodigestivo superior aumenta por la ingestión de bebidas alcohólicas, pero se incrementa sinérgicamente si los bebedores también fuman.

Además, se considera que muchos factores ambientales afectan al riesgo de cánceres de diferentes localizaciones en distintos grados. No se considera que los factores que modifican el riesgo de cáncer primario de hígado, cáncer de mama y melanoma tengan gran relación entre sí; y los aspectos de la dieta asociados con la incidencia relativamente baja de algunos cánceres (de colon y recto, por ejemplo) están asociados con la incidencia relativamente alta de otros cánceres (de estómago, por ejemplo).

Por consiguiente, estimar la contribución de cualquier factor de riesgo individual principal, como los alimentos y la nutrición, al riesgo de cáncer, requiere cierta audacia, y suele expresarse convenientemente en un margen de variación relativamente amplio.

#### **El panel evaluó las conclusiones de causalidad y las estimaciones de riesgo de la siguiente manera:**

- Las relaciones causales entre alimentos, nutrición y riesgo de cáncer pueden inferirse de manera confiable cuando las pruebas epidemiológicas son consistentes, no sesgadas, sólidas, escalonadas, coherentes, reiteradas, pronosticables y admisibles. Estas pruebas se refuerzan con información experimental corroborativa y otras informaciones biológicas.
- El riesgo relativo de cáncer es más importante cuando el grado de riesgo es alto. Sin embargo, en los casos de cánceres comunes, y de una exposición de prevalencia elevada, riesgos bajos a moderados, pero que aumentan regularmente, pueden ser también importantes.
- Las recomendaciones alimentarias son más útiles cuando se cuantifican. El cálculo de la relación dosis-respuesta entre los factores alimentarios y el riesgo de cáncer brinda una guía valiosa para



elaborar recomendaciones alimentarias cuantificadas.

- Las estimaciones de riesgo de cáncer atribuible a la dieta a nivel poblacional resultan de utilidad para las políticas de salud pública. Estas representan un instrumento valioso para las esferas de decisión, que entonces pueden tomar decisiones razonables sobre la distribución de recursos: entre políticas dirigidas a la prevención primaria del cáncer por medios alimentarios y las que utilizan otros medios; entre las políticas orientadas a prevenir el cáncer y las que previenen otras enfermedades; y entre la prevención primaria del cáncer por medios alimentarios, y el tamizaje, tratamiento y cuidados paliativos.

### 3.5 EVALUACIÓN DE LAS PRUEBAS

**Para revisar y evaluar las pruebas científicas como base para recomendaciones alimentarias destinadas a prevenir el cáncer, el panel ha acordado utilizar métodos y terminología uniformes.**

A lo largo del informe, se usan matrices para resumir las evaluaciones del panel sobre la solidez de las pruebas y las relaciones entre alimentos, nutrición y cáncer. Las conclusiones se basan en primer término en la consistencia, solidez y calidad de las pruebas epidemiológicas, luego, en pruebas experimentales y otras pruebas biológicas, incluido el conocimiento de los mecanismos admisibles. Cuando pruebas sustanciales de diferentes tipos de estudios epidemiológicos aportan resultados consistentes, y cuando se dispone de pruebas sustentadoras derivadas de investigaciones experimentales y de otras investigaciones biológicas, se evalúa si esto tiene el valor de una prueba convincente de relación causal o si, al ser menos sólida, puede considerarse una prueba de que existe una probable relación causal.

**Las pruebas convincentes de relaciones causales y las pruebas de probables relaciones causales suelen aportar bases suficientes para recomendaciones alimentarias dirigidas a las esferas de decisión política y al público en general; estas recomendaciones se exponen en el capítulo 8.**

#### TERMINOLOGÍA

Al evaluar la relación entre alimentos y nutrición y cáncer, este informe utiliza un lenguaje y un método uniformes para interpretar las pruebas científicas. Por consiguiente, el lector debe ser capaz de seguir los juicios del panel. Las conclusiones que se hacen basadas

en los criterios que se exponen aquí se utilizan desde el capítulo 4 hasta el 7, y las recomendaciones alimentarias que se hacen en el capítulo 8 derivan de esas conclusiones.

Para identificar cuatro niveles de solidez de prueba científica de relaciones causales se utilizan los siguientes términos: convincente, probable, posible e insuficiente.

Prueba Convincente Probable Posible Insuficiente	Disminuye el riesgo	No hay relación	Aumenta el riesgo
--	------------------------	--------------------	----------------------

Para evaluar las relaciones causales se usan los siguientes términos: disminuye el riesgo; no hay relación; e incrementa el riesgo.

#### PRESENTACIÓN

Las conclusiones del panel se presentan uniformemente en forma gráfica. En los capítulos 4 a 7 los resúmenes de las pruebas sobre localizaciones de cáncer, componentes alimentarios, alimentos y bebidas y el procesamiento de alimentos, se acompañan con matrices en las que se resumen las conclusiones del panel; véase más arriba (con notas al pie cuando son necesarias).

“Convincente” quiere decir que la prueba de una relación causal es concluyente. “Probable” significa que la prueba es suficientemente fuerte para concluir que una relación causal es probable. Una prueba convincente es una base suficiente para hacer recomendaciones a los trazadores de política, los profesionales de la salud y el público general. La prueba de un riesgo probable disminuido o incrementado por lo general también constituye una base suficiente para recomendaciones alimentarias.

“Posible” significa que puede existir una relación causal, pero la prueba no es suficientemente fuerte para generar recomendaciones derivadas primariamente de las pruebas sobre alimentos, nutrición y cáncer. “Insuficiente” quiere decir que hay una prueba sugerente, pero demasiado restringida o desequilibrada para hacer una evaluación positiva. La cuadrícula “insuficiente, no relación” no se utiliza.

#### CONCLUSIONES

La naturaleza y calidad de las pruebas sobre alimentos, nutrición y cáncer varían enormemente dada la cantidad de localizaciones del cáncer, la complejidad de la

dieta, la variedad de diseños de estudios y el gran número de hipótesis que se han sometido a prueba con el paso de los años. Esta es otra de las razones por las que el panel consideró que un conjunto normalizado de términos con criterios concertados, aunque flexibles, resulta un medio útil de evaluar y enjuiciar las pruebas.

La matriz modelo que se exhibe más abajo incluye entradas para una localización de cáncer (no existente), con el objetivo de mostrar cómo pueden situarse las entradas. Se debe destacar que los términos utilizados son abreviados y que es importante que no se tomen literalmente. Por ejemplo, concluir que la prueba de que las hortalizas y frutas disminuyen el riesgo es convincente no significa que una manzana previene el cáncer; concluir que la carne probablemente incrementa el riesgo, no quiere decir que el vegetarianismo sea imprescindible.

Prueba Convincente	Disminuye el riesgo	No hay relación	Aumenta el riesgo
Probable	Hortalizas y frutas	Alcohol	Carne
Posible	Actividad física	Té	Masa corporal elevada
Insuficiente	Vitamina C		Grasa animal

Análogamente, la afirmación de que el hábito de fumar causa cáncer de pulmón no quiere decir que un solo cigarrillo sea una sentencia de muerte.

Palabras y frases como las utilizadas en la matriz citada y en las matrices que aparecen en los capítulos del 4 al 7, en realidad significan “dietas relativamente altas en hortalizas y frutas”, o “actividad física regular”, o “dietas relativamente altas en vitamina C”, o “dietas que contienen cantidades sustanciales de carnes (rojas)”, o “masa corporal por encima de un nivel específico”.

En las revisiones de la literatura incluidas en el capítulo 4 a menudo se emplean términos como “dietas altas en hortalizas y frutas”, mientras que en las matrices se usan solo palabras o frases breves. En la mayoría de los casos, una importante tarea del panel (junto a otros grupos de expertos reunidos a tal propósito) ha sido definir tales palabras y frases por medio de los objetivos alimentarios establecidos en el capítulo 8. Esto se hace después de examinar la totalidad de las pruebas revisadas y evaluadas en los capítulos 4 a 7.

Por ejemplo, tomemos un registro en la matriz modelo de arriba, el de hortalizas y frutas. Diferentes tipos de estudios epidemiológicos pueden mostrar (y así lo hacen) que las poblaciones y los individuos que consu-

men cantidades relativamente grandes de hortalizas y frutas, como parte habitual e importante de sus dietas, tienen un riesgo relativamente bajo de cánceres de varias localizaciones.

Parte del propósito del análisis dosis-respuesta es comparar los resultados de diferentes estudios, para evaluar la cantidad óptima de hortalizas y frutas requerida como medio de prevenir el cáncer, y para generar recomendaciones cuantificadas confiables (véase el capítulo 8). Si la gran mayoría de los estudios que muestran una asociación entre el consumo de hortalizas y frutas y el riesgo disminuido de cáncer encontraron un pequeño efecto protector con consumos por encima de los 300 g/día, pero un efecto protector mayor por encima de los 400 g/día, y también hallaron que mientras mayor es el consumo de hortalizas y frutas, mayor es la protección, esto podría ser la base para elaborar un objetivo alimentario de consumir “como mínimo 400 g/día”, que, a su vez, proporcionaría una definición para el término “hortalizas y frutas” en la matriz.

Es decir que el proceso de evaluación y conclusiones puede generar, por sí mismo, una utilización más precisa de los términos. Este proceso a veces se facilita por las revisiones existentes de la literatura que ya han otorgado grados a la prueba (como ya se había hecho en el caso de actividad física y del cáncer de colon, por ejemplo). Sin embargo, con frecuencia esos análisis no existen y los resultados de estudios epidemiológicos pueden ser difíciles de comparar; en tales casos, los lineamientos alimentarios se expresan mejor en términos de intervalos de valores de consumo suficientemente amplios.

## PONDERACIÓN DE LAS PRUEBAS DE DISTINTOS TIPOS DE ESTUDIO

Estudios de población relativamente simples, típicamente punto de partida para una investigación epidemiológica más detallada y mejor controlada, pueden aportar sugerencias que, como pruebas circunstanciales ante un tribunal de justicia, a menudo pueden interpretarse de diferentes maneras. Las pruebas derivadas de estudios de correlación y de estudios con migrantes, por sí solas, no pueden valer para otra cosa que para sugerir una posible relación causal.

Mayor confianza se les otorga a las pruebas reunidas a partir de estudios de casos y controles y de cohortes a nivel individual y, cuando resulta factible, de estudios de intervención controlados. Cuando los resultados de estos estudios son reiteradamente consistentes, esto refuerza la tesis de vínculos causales. Dada la acumulación en los años recientes de pruebas epidemiológicas,

el mayor peso se le da a los estudios con seres humanos que han sido cuidadosamente diseñados y controlados. Las asociaciones entre aspectos de la dieta y el cáncer representan una relación causal convincente o probable solo cuando las pruebas de un número sustancial de estos estudios apuntan claramente en una dirección.

La información sobre estudios experimentales en modelos animales puede reforzar la prueba en humanos pero, por sí sola, no puede ser más que una evidencia insuficiente, a menos que esté sustentada por la identificación de rutas biológicas admisibles (mecanismos), y en ese caso puede darse una conclusión de “posible”. De manera similar, la identificación de mecanismos admisibles por medio de aspectos de la dieta que quizá modificaran el riesgo de cáncer puede reforzar la prueba epidemiológica pero, por sí sola, no llega a ser más que una prueba insuficiente.

### **SOLIDEZ DE LA PRUEBA** . . . . .

El panel ha decidido utilizar un método relativamente flexible para revisar y evaluar las pruebas sobre alimentos, nutrición y cáncer, como se destaca aquí.

Este método tiene virtudes evidentes pero, cuando se limita a estudios de casos y controles y de cohortes, desestima estudios de nivel poblacional y, en parte por esa razón, favorece la información procedente de las partes económicamente desarrolladas del mundo. Asimismo, estudios de casos y controles y de cohortes de una sola población con mayor potencia estadística pueden arrojar resultados de importancia biológica limitada.

Además, aunque unos pocos estudios amplios, bien diseñados y controlados pueden producir conclusiones sólidas y consistentes que, por tanto, quizás aportaran pruebas concluyentes, en otros casos las pruebas pueden ser justamente evaluadas como suficientemente sólidas para constituir la base de recomendaciones aunque provengan de una gran cantidad de estudios más pequeños, algunos de los cuales son confusos o contradictorios y requieren más interpretación. Asimismo, la medida en que los datos experimentales y la identificación de mecanismos biológicos admisibles pueden esgrimirse para reforzar o consolidar la conclusión de un vínculo causal no puede formularse fácilmente, pero, por lo general, ha sido considerada a la luz de la solidez y consistencia de la prueba epidemiológica.

Un informe como este, con un objetivo mundial, tiene que aceptar que la naturaleza y calidad de los datos de diferentes ejemplos de cualquier tipo de estudio, y de diferentes partes del mundo varían mucho. Dado que

no es probable que estos costosos estudios puedan realizarse en muchas partes del mundo en un futuro previsible, esos datos pueden ser mejor evaluados por un panel internacional cuyos miembros colectivamente no solo representan una gama de disciplinas sino que también cuentan con una vasta experiencia sobre las condiciones en diferentes partes del mundo.

Los términos usados en este informe para definir la solidez relativa de la prueba de un vínculo causal están basados en los criterios siguientes. Para estudios individuales, la solidez relativa de las asociaciones se trata como sigue:

- “Fuerte”: una asociación fuerte es cuando el riesgo relativo (o la razón de posibilidades) es mayor de 2,0 o menor de 0,5, y es estadísticamente significativa.
- “Moderada”: una asociación moderada es cuando el riesgo relativo (o la razón de posibilidades) es mayor de 2,0 o menor de 0,5, pero no es estadísticamente significativa, o también 1,5-2,0 ó 0,5-0,75 y estadísticamente significativa.
- “Débil”: una asociación débil es cuando el riesgo relativo (o la razón de posibilidades) es 1,5-2,0, o 0,5-0,75 pero no es estadísticamente significativa, o también menos de 1,5 o mayor que 0,75 y estadísticamente significativa. Se considera que no existe asociación para riesgos relativos (o tasas de posibilidades) entre 0,75 y 1,50 que no sean estadísticamente significativas.

Para resumir un conjunto de pruebas se han utilizado los siguientes términos:

- “Convincente”: los estudios epidemiológicos muestran asociaciones consistentes, con poca o ninguna prueba en sentido contrario. Debe haber un número sustancial de estudios aceptables (más de 20 estudios en el caso de variables alimentarias) que incluyan preferiblemente diseños prospectivos, realizados en diferentes grupos poblacionales, en los que hayan sido controlados posibles factores que puedan inducir a error. La información sobre el consumo alimentario debe referirse al tiempo que precede a la aparición del cáncer. Todas las relaciones dosis-respuesta deben sustentar una relación causal. Las asociaciones deben ser biológicamente admisibles. La prueba de laboratorio suele ser sustentadora o fuertemente sustentadora.

- “Probable”: o los estudios epidemiológicos muestran asociaciones que no son tan consistentes, con un número o una proporción de estudios, o ambos, que no sustentan la asociación, o el número o tipos de estudios no son suficientemente amplios para llegar a una conclusión más definitiva. Las pruebas mecanicistas o de laboratorio por lo general son sustentadoras o fuertemente sustentadoras.
- “Posible”: los estudios epidemiológicos son en general sustentadores, pero limitados en cantidad, calidad o consistencia. Puede o no haber pruebas de laboratorio o mecanicistas sustentadoras. Otra variante es que haya poca o ninguna información epidemiológica, pero sí se disponga de pruebas fuertemente sustentadoras de otras disciplinas.
- “Insuficiente”: se dispone solo de pocos estudios, que por lo general son consistentes, pero en realidad no hacen más que sugerir una posible relación. Con frecuencia se necesita más investigación bien diseñada.

Si una parte significativa de la información es inconsistente, y representa una prueba posible o insuficiente de una relación causal, esa prueba inconsistente se registra como tal. En algunos casos, las informaciones son extremadamente limitadas, inconsistentes, o ambas cosas: cuando se presenta ese tipo de relaciones no se puede llegar a ninguna conclusión.

Al derivarse las recomendaciones, se presta más atención a las pruebas de relaciones entre alimentos y bebi-

das y el riesgo de cáncer, que a las pruebas sobre componentes alimentarios. (El alcohol es una excepción a esta regla general.) Esta decisión se ha tomado pensando en los factores que inducen a error: la información, aunque sólida y consistente, que parece conectar cualquier componente alimentario con el riesgo de cáncer, en realidad puede resultar que relacione otros componentes que pueden no haber sido controlados o que no han sido susceptibles de medición. Esto se aplica en particular a los microcomponentes presentes en complejas combinaciones en alimentos fundamentalmente de origen vegetal, muchos de los cuales poseen una actividad biológica potente, pero también se aplica a los carbohidratos, grasas, proteínas y sus subfracciones. En el caso de los “carbohidratos”, nutrientes muy heterogéneo, el panel prefirió no llegar a ninguna conclusión sobre ellos como un todo, sino revisar y evaluar las féculas, las fibras y el azúcar como entidades separadas.

En consecuencia, las conclusiones sobre los componentes alimentarios, a excepción del alcohol, se evalúan como pruebas, a lo sumo, de una probable relación causal. Se exceptúa el alcohol por lo íntimo y exclusivamente relacionado que está con las bebidas de las cuales forma parte. En el caso de algunas exposiciones específicas, fundamentalmente las asociadas con residuos y aditivos, el panel generalmente se ha basado en evaluaciones y conclusiones hechas por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) y los cuerpos reguladores (véase el Recuadro 3.4).

En los capítulos más importantes se presentan cuadros que incluyen resúmenes de toda la literatura dis-

#### RECUADRO 3.4 CRITERIOS DEL CENTRO INTERNACIONAL DE INVESTIGACIONES SOBRE EL CÁNCER

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) ha establecido criterios para combinar los datos epidemiológicos y experimentales a fin de evaluar el potencial carcinogénico en humanos de compuestos químicos específicos. Estos han sido clasificados por el IARC (1993) como:

- 1 Carcinogénico para los humanos
- 2A Probablemente carcinogénico para los humanos
- 2B Posiblemente carcinogénico para los humanos
- 3 No clasificable
- 4 Probablemente no carcinogénico para los humanos

Las clasificaciones y criterios del IARC son particularmente útiles cuando la medida de la exposición humana es li-

mitada, y son adecuadamente cautelosos porque las exposiciones humanas deben restringirse, lógicamente, a la menor sospecha de que existe potencial carcinogénico. En este informe se han usado valoraciones de pruebas sobre carcinógenos alimentarios específicos, en especial bebidas alcohólicas (véase el capítulo 5.5) y aquellas relacionadas con el procesamiento de alimentos (capítulo 7).

Los criterios del IARC también han influido en la valoración del panel de las pruebas científicas sobre los componentes alimentarios, comidas y bebidas, y métodos de procesamiento de alimentos, además de los mencionados anteriormente. Sin embargo, estos criterios no son plenamente aplicables al campo de los alimentos, la nutrición y el cáncer. Primero, la investigación epidemiológica en muchos aspectos de la dieta y el cáncer

se ha desarrollado tan rápido desde finales de las décadas de 1970 y 1980, que los datos en humanos por sí mismos a menudo pueden ahora aportar sólidas pruebas de vínculos causales. Segundo, los criterios del IARC se desarrollaron en gran medida para evaluar agentes particulares que se pensaba eran carcinogénicos, mientras que la mayoría de los aspectos de la dieta que probablemente incrementen el riesgo de cáncer no son carcinógenos. Tercero, el estudio de los alimentos, la nutrición y el cáncer también se interesa en los aspectos de la dieta que protegen contra el cáncer, y este informe deliberadamente hace hincapié en los beneficios potenciales de dietas saludables. No resulta evidente que estos aspectos sean susceptibles al tipo de análisis diseñado por el IARC para identificar los compuestos carcinogénicos.

ponible para cada relación evaluada como convincente o probable. Además, en los casos de temas que han sido particularmente controvertidos en la literatura (por ejemplo, el de las grasas y el cáncer de mama), también se presenta un resumen en forma de cuadro de los estudios realizados hasta la fecha.

#### El panel acordó los siguientes métodos como medios de evaluar las pruebas científicas:

- A lo largo de todo el texto se usan, de manera uniforme, términos idiomáticos claros con significados comunes, y presentación gráfica homogénea, para revisar y evaluar claramente las pruebas científicas.
- La valoración de las pruebas sobre alimentos, nutrición y cáncer que se usa a lo largo de todo el texto consiste en un proceso de dos pasos. Primero se valoran las pruebas epidemiológicas. Segundo, si estas sustentan una asociación causal, se evalúan las pruebas experimentales y otras y la posibilidad biológica.
- Las pruebas de las relaciones causales entre un aspecto de la dieta y el riesgo de cáncer pueden ser evaluadas como convincentes; ellas pueden mostrar una probable relación causal; o también pueden resultar insuficientes. Con excepción del alcohol, las pruebas de las relaciones causales entre los componentes alimentarios (en contraste con los alimentos de los cuales son componentes) y el cáncer, son evaluadas, a lo sumo, como probables.
- Las evaluaciones de relaciones causales convincentes o probables por lo regular justifican reco-

mendaciones a los trazadores de política y al público en general, dirigidas a prevenir el cáncer.

#### IMPPLICACIONES

La prevención del cáncer es y debe ser una alta prioridad para los que toman las decisiones políticas y para el público en general en todo el mundo.

Los primeros, si son sagaces y tienen presente que las dietas humanas han cambiado rápido y radicalmente como resultado de la industrialización desde el siglo XIX, y que continúan cambiando a ritmo acelerado como resultado de la urbanización y la internacionalización de las economías, la producción y el comercio, querrán conocer el probable impacto que tendría en la salud pública un cambio general en la dieta de la población. Esto requiere un enfoque al mismo tiempo racional e imaginativo, al evaluar el riesgo para la salud.

En la mayoría de las regiones y países del mundo, no existe información referida a investigaciones epidemiológicas abarcadoras y calificadas. Los que trazan las políticas de las regiones y países en desarrollo de África, América Latina y Asia e influyen en ellas, no pueden esperar pacientemente a que surja esa información local aunque esta llegara a resultar suficiente como guía para reducir el implacable y creciente flagelo de las enfermedades crónicas prevenibles que azota a los habitantes de sus países.

Los países de las regiones económicamente desarrolladas en Europa, América del Norte, Australasia y otros países y regiones relativamente ricos e industrializados cuentan con programas de investigaciones e infraestructuras para el cuidado de la salud. En esos países, existe la misma necesidad urgente de valorar la importancia de las recomendaciones dirigidas a prevenir el cáncer.