

## Cáncer de colon: influencia de la dieta y el estilo de vida

A. Franco<sup>1,2</sup>, A. K. Sikalidis<sup>2</sup> y J. A. Solís Herruzo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Departamento de Nutrición. Universidad de California. Berkeley, EE.UU.*

<sup>2</sup>*Servicio de Gastroenterología. Centro Médico de la Universidad de California. San Francisco, EE.UU.*

<sup>3</sup>*Servicio de Medicina de Aparato Digestivo. Hospital 12 de Octubre. Madrid*

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tumores más frecuentes, con más de 944.000 casos y 492.000 fallecimientos por causas relacionadas estimados en el año 2000 en todo el mundo (1). Estudios temporales y en poblaciones migratorias sugieren que el CCR depende en gran medida de factores ambientales, como queda de manifiesto en las grandes variaciones en las frecuencias de aparición observadas entre diferentes países y

por los acusados incrementos en el número de casos entre poblaciones que han emigrado desde áreas de baja incidencia a otras de mayor riesgo (2). Basándose en estos estudios epidemiológicos, se ha estimado que hasta un 70-80% del cáncer colorrectal podría ser atribuido a la acción de factores dietéticos, ambientales y/o relacionados con el estilo de vida (3,4). Estas afirmaciones sugieren la importancia de causas potencialmente modificables que en gran medida podrían prevenirse.

---

Trabajo realizado con el soporte de una beca de la Universidad Complutense de Madrid y de la Universidad de California.

Por otro lado, aunque los factores ambientales pudieran ser claves en la etiología de la mayoría de los casos, la susceptibilidad genética individual juega también un papel decisivo, a través de su interacción con el resto de factores etiológicos implicados, como ponen de manifiesto los recientes avances en el conocimiento de la relación entre los genes, la dieta y el ambiente. Con todo esto, parece evidente la implicación de factores ambientales en la etiología del cáncer colorrectal. Si pudiéramos identificarlos y modificarlos, podríamos prevenir un gran número de los casos de cáncer de colon. El reto es descubrir estos factores ambientales responsables y corregirlos.

## DIETA

La dieta es uno de los factores relacionados con el estilo de vida más importantes y que ha sido ampliamente estudiado. El primer informe relevante fue una revisión de los datos disponibles acerca de la relación entre dieta y cáncer publicado por la Academia Nacional de Ciencia de EE.UU. en 1982 (5). Este informe concluía que la dieta jugaba un papel importante en la génesis del cáncer e incluía una serie de recomendaciones, que en aquellos tiempos se basaban en la reducción de la ingesta total de grasas (6,7). Desde comienzos de los años 80, muchas investigaciones de distinto tipo (experimentos en animales, estudios epidemiológicos retrospectivos y prospectivos, ensayos clínicos) han revisado los efectos potenciales de la dieta en la aparición de tumores. En 1997 se publicó una revisión muy completa (8) e incluso desde entonces, se han conocido nuevos resultados relevantes.

Aunque se ha avanzado mucho, el proceso ha sido lento y más difícil de lo inicialmente previsto. Así, ensayos clínicos con distinto tipo de intervenciones dietéticas (por ejemplo: incrementando el consumo de fibra, fruta y verduras, disminuyendo la ingesta de grasas o administrando suplementos con una o varias vitaminas o minerales) han mostrado resultados muy poco concluyentes (9). Sin embargo, varias líneas de investigación apoyan el papel que modificaciones en la dieta pudieran tener en la prevención de este tipo de tumores. Por ejemplo, un gran número de estudios observacionales sugieren que las verduras, la fruta, una dieta rica en fibra, y ciertos micronutrientes podrían proteger de la aparición del CCR; mientras que el consumo de alcohol y de carne roja (así como la forma en la que es cocinada), podrían incrementar el riesgo del mismo (9-11). Del mismo modo, varios estudios en animales han confirmado que algunas intervenciones dietéticas podrían reducir el riesgo de neoplasia (12-14). Los próximos apartados describen más detalladamente estos datos.

### Consumo de grasas y carne

Diversos estudios en los años 70 mostraban una correlación positiva entre la ingesta de grasa y el riesgo de

CCR (6,7,15), lo que condicionó que las recomendaciones dietéticas de aquel momento sugirieran reducir el consumo de grasa. El mecanismo propuesto para explicar la posible relación entre una dieta rica en grasas y el cáncer de colon se basa en la asociación entre la ingesta de grasa y la producción de sales biliares. Los ácidos biliares primarios o conjugados son producidos por el hígado para participar en la absorción de lípidos procedentes de la dieta en el intestino delgado. Aunque posteriormente su reabsorción en el íleon terminal es muy eficiente, un pequeño porcentaje, aproximadamente el 1-2%, no es reabsorbido, accediendo al colon, donde son convertidos por la microflora intestinal en ácidos biliares secundarios, que presentan propiedades mutagénicas (18).

Sin embargo, estudios recientes (16-21) muestran que esencialmente no existe asociación entre la ingesta de grasa y el riesgo de cáncer colorrectal, independientemente del tipo de grasa consumida (total, saturada, monoinsaturada o poliinsaturada), y parece que, al menos en parte, la elevada frecuencia de cáncer de colon en países occidentales previamente atribuida al alto consumo de grasas, probablemente sea secundaria a un estilo de vida en el que prima el alto consumo energético y el sedentarismo (22,23). Por otro lado, en lo relativo a la posible asociación entre el consumo de ácidos grasos trans (presentes en la margarina y en la bollería industrial) y el cáncer de colon, aunque hay algunos datos preliminares que la apoyan (24,25), no son concluyentes.

Solamente un estudio (26) describe un incremento del riesgo con el consumo de grasa, y este incremento es atribuible a la ingesta de grasa animal, no a la de grasa vegetal. Análisis posteriores de este último estudio muestran que el consumo de carne roja, una de las fuentes principales de grasa animal, es el factor asociado con el incremento de riesgo de cáncer de colon. Por lo tanto, actualmente se cree que la asociación entre el consumo de grasa y el cáncer de colon es específica para grasas de origen animal y que podría ser debida al consumo de carne roja, más que al de grasa *per se* (27,28).

En lo relativo a la ingesta de carne, la mayoría de los estudios muestran un incremento del riesgo con el consumo de grandes cantidades de carne roja, con un riesgo relativo de 1,35 (intervalo de confianza 95%: 1,21-1,51) (21,26,28,29,31,32), e incluso en ocasiones, aún mayor riesgo con el de carne "procesada" (20,29-31), especialmente cuando se estudia su consumo a largo plazo. Se considera carne "roja" a la de buey, vaca, cerdo y cordero; y carne "procesada" a aquella curada, salada, adobada o ahumada, incluyendo los embutidos, las salchichas, las hamburguesas y la carne envasada. La idea, previamente expuesta, de que el consumo de grasa no parece asociarse a la aparición de CCR, sugiere que los hallazgos relativos al consumo de carne pudieran ser explicados por otros factores no relacionados con su componente graso. Se ha especulado con que los métodos de preparación de la carne a alta temperatura podrían favorecer la aparición de carcinógenos (aminas heterocíclicas, hidrocarburos polia-

romáticos) en la superficie de las carnes cocinadas durante largos periodos de tiempo o en contacto directo con el fuego (28-30,34). Asimismo, también se ha sugerido que dado que existen diferentes variantes enzimáticas implicadas en el metabolismo de estas sustancias, los individuos con fenotipos con mayor predisposición para transformarlas en moléculas más activas, como los llamados "acetiladores rápidos", presentarían un mayor riesgo de desarrollar pólipos y cáncer en el intestino grueso (35). Además, la carne procesada podría también favorecer la aparición de otros potenciales carcinógenos como las nitrosaminas (30,33,34). Finalmente, también se ha propuesto que un consumo exagerado de hierro, especialmente en la forma de heme en la que se encuentra en la carne roja, podría asociarse con un mayor riesgo de cáncer colorrectal (29,33). Como posibles mecanismos de acción, el hierro en forma heme produciría efectos citotóxicos sobre los colonocitos (36,37), e incrementaría las concentraciones fecales de sustancias nitrogenadas (36).

Otras fuentes alimentarias de proteínas de origen animal distintas a la carne roja, como los derivados lácteos, el pescado y las carnes magras (pollo, conejo, pavo), o bien no se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de colon, o incluso se han relacionado con una menor frecuencia de aparición (16,20,21,32).

Como resumen de este apartado, los datos más recientes orientan a pensar que el consumo de grasa no es un factor de riesgo destacado para el desarrollo de CCR. Por otro lado, el consumo de carne roja, y especialmente el de carne "procesada", parece asociarse con un mayor riesgo, lo que ha llevado a sugerir que su consumo debería moderarse, quizás evitando también los métodos de preparación a altas temperaturas, en contacto directo con el fuego, así como la carne muy cocinada (por ejemplo a la parrilla) (8,33,38,40).

## Fibra

La hipótesis de que la fibra (presente fundamentalmente en frutas, verduras y cereales) reduce el riesgo de cáncer de colon ha tenido mucha aceptación desde los años 70, cuando Denis Burkitt observó que nativos africanos que consumían una dieta rica en fibra, presentaban una menor incidencia de CCR (39). Se han propuesto muchos potenciales mecanismos de acción de la fibra (41-44), por ejemplo: a través de la dilución y unión de potenciales carcinógenos, acelerando así su paso a través del colon; disminuyendo la activación de sustancias potencialmente tumorigénicas tras alterar la flora intestinal y modificar el pH; o incluso sirviendo como sustrato para la generación de ácidos grasos de cadena corta (especialmente butirato), que protegerían del desarrollo del cáncer, ya que actúan modulando la expresión génica, inhibiendo el crecimiento de líneas celulares tumorales, induciendo fenómenos de apoptosis y promoviendo la diferenciación celular.

Los datos que más apoyan la hipótesis de la acción protectora de la fibra provienen de estudios epidemiológicos en poblaciones con consumos de grandes cantidades de fibra, que consistentemente muestran un efecto protector (44); así como de la información aportada por un metanálisis de estudios tipo casos y controles que orienta hacia un efecto protector dependiente de la cantidad de fibra consumida (45). Sin embargo, investigaciones recientes lo han puesto en duda: varios estudios prospectivos, con un gran número de pacientes y realizados en poblaciones específicas, no apoyan la existencia de este posible efecto protector (21,26,40,46-48). Por otro lado, aunque no se han realizado ensayos intervencionales aleatorizados estudiando el efecto de dietas ricas en fibra en la prevención del CCR, la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados diseñados para valorar el desarrollo de adenomas de colon con el consumo de este tipo de dietas, muestran una ausencia de efectividad (49,50) o tan sólo un leve efecto protector (16,51). Sin embargo, un reciente estudio de cohortes llevado a cabo en diez países europeos observa, en cambio, un marcado efecto preventivo de la fibra con una clara relación dosis-respuesta (52).

Las causas para esta disparidad de resultados son inciertas (58). Como también ocurre en los artículos acerca del efecto de las frutas y verduras, pudiera ser debido a la presencia de algún tipo de sesgo en los estudios, ya fuera en su duración, en la selección de los pacientes, secundario a la implicación de algún factor de confusión, etc. Quedan por lo tanto muchas preguntas por resolver acerca de la relación entre el consumo de fibra y el desarrollo de CCR: conocer su efecto real, sus mecanismos de acción, así como diferenciar sus efectos de los de otras potenciales sustancias antitumorales presentes en los alimentos ricos en fibra. Y si finalmente presentara efectos protectores: qué tipo de fibra, de qué origen, cómo administrarla, en qué cantidad, cuándo, durante qué periodo de tiempo y a qué grupo de individuos (p. ej. a aquellos con una historia previa de adenomas, o bien de forma generalizada). En un futuro cercano, los resultados de diversos ensayos con otras formas de estudiar la relación (distintos tipos de fibra administrados de diversos modos a grupos de población específicos, o el uso de otras variables para determinar la eficacia de la intervención) ayudarán a comprender mejor el posible efecto protector de la fibra.

Sin embargo, a pesar de la ausencia de evidencia científica clara, y aunque algunos autores no consideran que un consumo elevado de alimentos ricos en fibra (o de suplementos dietéticos) pueda reducir el riesgo de cáncer de colon (53), todavía existen razones para pensar que una alimentación rica en fibra pudiera ser un factor protector. Además también habría que considerar sus efectos positivos tanto a nivel gastrointestinal (en la prevención del estreñimiento, de la patología recto-anal benigna y de la diverticulosis), como en el ámbito cardiovascular. Por todas estas razones, todavía parece razonable recomendar una ingesta de fibra de al menos 30-35 g/día (8,38,40,44).

## Frutas y verduras

El papel de las frutas y verduras en la prevención del desarrollo de tumores colorrectales no está completamente definido, especialmente a la luz de los nuevos datos conocidos recientemente. La mayoría de los estudios previos de tipo casos y controles, mostraban que un consumo elevado se asociaba a un menor riesgo de cáncer de colon (32,54-56). Sin embargo, estudios prospectivos más recientes no refieren un efecto protector (21,26). Tampoco ensayos aleatorizados con administración de frutas y verduras (49) o de antioxidantes (incluyendo vitaminas A, C, y E, que se encuentran en cantidades significativas en frutas y verduras) (57), y que usan la aparición de adenomas colorrectales como elemento de análisis, han encontrado un efecto protector.

Las causas para esta disparidad de resultados, como también ocurre en los artículos acerca de la fibra, son inciertas (58). Podría ser debido a la presencia de algún tipo de sesgo en los estudios, o al hecho de que las frutas y verduras contienen una gran cantidad de sustancias biológicamente activas que potencialmente podrían reducir la incidencia de tumores, por ejemplo: ácido fólico, carotenoides, vitamina C, flavonoides, fitoestrógenos, isotiocianatos, fibra, etc. (55); y actualmente no se conoce cuáles de ellas serían responsables de esta posible reducción del riesgo. La identificación del componente, o de la combinación de componentes, así como el conocimiento del tipo y la cantidad de frutas y verduras que pudieran ser particularmente protectoras, ayudaría en la realización de unas recomendaciones dietéticas más concretas.

Con todo esto, y a pesar de la falta de datos concluyentes, todavía se considera que una alimentación rica en frutas y verduras (especialmente en verduras) podría ser beneficiosa en la prevención del CCR. Si además se tienen en cuenta sus efectos positivos a otros niveles, se debe seguir recomendando un consumo abundante de frutas y verduras (8,38,40,53,58,59).

## Micronutrientes

### Calcio y vitamina D

Existen numerosos datos epidemiológicos que sugieren un papel protector del calcio en el desarrollo del cáncer colorrectal. Estudios de tipo casos y controles y estudios prospectivos muestran que existe asociación inversa entre el consumo de calcio y el riesgo de CCR, aunque la reducción sea moderada (en torno al 25%) (60,61). También se han publicado varios ensayos clínicos aleatorizados en los que la administración de suplementos de calcio (1.200-2.000 mg/día) se asocia con una menor tasa de recurrencia de adenomas colorrectales, observado además el efecto en un corto periodo de tiempo, aunque su magnitud sea también leve (62-66). En uno de estos últimos ensayos (66), la asociación sólo se encontró en pacientes

con niveles altos de vitamina D, lo que pudiera sugerir que quizás sean necesarias ambas circunstancias para conseguir un efecto protector: tanto la administración de calcio, como unos niveles adecuados de vitamina D.

Se han propuesto diferentes mecanismos por los cuales el calcio reduciría el riesgo de cáncer de colon: desde su unión a sustancias con capacidad mutagénica, como los ácidos biliares secundarios y algunos ácidos grasos, impidiendo así su contacto con el epitelio; hasta su acción directa, a través de un receptor específico, sobre la mucosa del colon, disminuyendo su proliferación y favoreciendo su diferenciación (67-69).

En lo relativo al posible efecto protector de la Vitamina D, estudios tanto *in vitro* como *in vivo* muestran, que la vitamina D y sus análogos inhiben la proliferación del epitelio del colon, inducen su diferenciación y promueven fenómenos de apoptosis, además de sus efectos positivos en la absorción y transporte del calcio (67-69). Además, un reciente estudio epidemiológico con un gran número de pacientes refiere una reducción del 30% en el riesgo de CCR en varones con los mayores consumos de vitamina D, ya sea procedente de la dieta o en forma de suplementos orales (70). De todos modos, estos resultados aún son preliminares, y todavía no se dispone de ningún estudio prospectivo (40,71).

Como resumen, los estudios más recientes sugieren un moderado efecto protector del calcio sobre la aparición de CCR, con una reducción del riesgo de en torno al 20-30%. Basándose en estos datos, en sus beneficios sobre la mineralización ósea, y en la constatación de que muchas personas en los países occidentales no consumen la cantidad diaria recomendada, algunos autores recomiendan comenzar a considerar ya la administración de suplementos de calcio (aproximadamente 1.200 mg/día) (8,38,73), al menos en individuos con un riesgo elevado de CCR. Sin embargo, la existencia de algunas observaciones que podrían contraindicar su uso en varones, como la asociación positiva con el riesgo de cáncer de próstata descrita en un estudio (72), y el hecho de que el efecto protector parece también depender de otros factores como la localización del tumor, el sexo del paciente, la fuente de origen del calcio (dietético o suplementos), así como de factores relacionados con el estilo de vida como el consumo de tabaco o los niveles de vitamina D, harían más razonable esperar al resultado de nuevos estudios que tuvieran en cuenta todas estas variables para delimitar sus efectos y posibilidades reales (40,71).

### Selenio

Existen datos, procedentes de estudios epidemiológicos y en animales, que muestran que un consumo insuficiente de selenio se asocia con un riesgo elevado de cáncer de colon, así como de otros tipos tumorales (74,75). Además, en un ensayo diseñado para valorar el uso de suplementos de selenio en la prevención de tumores de piel

de tipo no melanoma, los sujetos que tomaban suplementos, presentaban, de forma inesperada, un menor riesgo de diversos tumores (colon, pulmón, y próstata), aunque desarrollaban más frecuentemente, de forma también inesperada, tumores de piel (76). Sin embargo, en estudios de tipo casos y controles, y en estudios de cohortes, la relación entre los niveles de selenio (en sangre o a nivel ungueal) y la frecuencia de CCR no ha sido consistente (9,77,78). Posibles mecanismos para estos efectos beneficiosos del selenio incluyen sus acciones en la reparación del DNA, como antioxidante y como inductor de apoptosis (79,80).

Estos resultados positivos necesitan ser confirmados, pero el efecto protector del selenio en el desarrollo del cáncer colorrectal es una posibilidad a tener en cuenta.

### **Hierro**

Algunos datos han llevado a sugerir que la cantidad de hierro de la dieta podría incrementar el riesgo de cáncer de colon. Se sabe que el hierro en una molécula prooxidante implicada en la producción de radicales de oxígeno, que actuarían causando daño en las proteínas, los lípidos y el ADN, lo que podría favorecer la generación de mutaciones somáticas implicadas en el desarrollo de CCR (81-83). Además, en estudios en animales, el hierro en la luz intestinal incrementa la proliferación mucosa colónica (84). Finalmente, un estudio prospectivo ha mostrado que un consumo elevado de hierro podría asociarse con un incremento del riesgo de cáncer colorrectal (85). Todos estos datos necesitan ser confirmados.

En lo que respecta al efecto de los depósitos totales de hierro en el organismo, su relación con el riesgo de CCR no está bien definida, y los datos son contradictorios (86,87).

### **Vitaminas antioxidantes**

Se ha sugerido que el posible efecto protector de las dietas ricas en frutas y verduras en el desarrollo de cáncer colorrectal pudiera deberse a su alto contenido en vitaminas con propiedades antioxidantes, fundamentalmente: carotenoides (precursores de la vitamina A), retinoides (vitamina A), ácido ascórbico (vitamina C), y  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) (54,56). Las moléculas antioxidantes prevendrían el daño oxidativo al ADN, mediante la inhibición de la acción de los radicales libres, además de la posible implicación de algunas de estas vitaminas (por ejemplo la vitamina E) en los fenómenos de proliferación celular, como parte de los mecanismos de generación de señales intracelulares (82). Además, algunos estudios sugieren también que las sustancias antioxidantes podrían inhibir el proceso mutagénico, a través de la estimulación del sistema inmune (88).

Sin embargo, diversos estudios prospectivos no apoyan estas hipótesis. La administración de vitaminas (A, C, E, o una combinación de las mismas) ha sido evaluada en varios estudios con un gran número de pacientes (89-94). Ninguno de ellos describe un efecto protector ni en la incidencia de adenomas ni en la de cáncer. Además, otros ensayos incluso han llegado a mostrar que, sujetos a los que aleatorizadamente se les administraban beta-carotenos, presentaban una mayor incidencia de ciertos tumores, como por ejemplo, de cáncer de pulmón (95,96). Sin embargo, en un estudio reciente, se ha observado una reducción de la recurrencia de adenomas con la administración de beta-carotenos, pero sólo en sujetos que no fumaban ni consumían alcohol, mientras que en pacientes fumadores o que consumían alcohol se apreciaba un incremento del riesgo (97).

Todos estos resultados contradictorios necesitan ser evaluados con nuevos estudios, pero no parece que actualmente existan datos para recomendar la administración de vitaminas antioxidantes con el fin de prevenir el desarrollo de cáncer colorrectal (38,40).

### **Ácido fólico y metionina**

El consumo reducido de ácido fólico y metionina se ha asociado con un incremento del riesgo de adenomas y de cáncer de colon (98-100). También se ha observado que la administración de suplementos multivitamínicos con ácido fólico, durante largos periodos de tiempo (más de 15 años), se asocia con un menor riesgo de CCR (91,101), debiéndose el efecto protector a la administración de ácido fólico, no a la de vitaminas (91).

Además, los niveles de folato son un importante determinante del riesgo de neoplasia en pacientes con colitis ulcerosa (CU). Se ha descrito una asociación inversa entre los niveles de folato intraeritrocitario y la aparición de displasia colorrectal (102), y también un menor riesgo de aparición de displasia en pacientes a los que se les administran suplementos de ácido fólico (103). Es también sabido, que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal pueden presentar niveles reducidos de folato en sangre, secundariamente al uso de algunas medicaciones (p. ej.: azatioprina, ciclosporina), lo que también podría incrementar el riesgo.

Los mecanismos que median estos efectos protectores no se conocen, pero se sabe que tanto el ácido fólico (que se encuentra fundamentalmente en frutas y verduras), como la metionina (presente en concentraciones significativas en la carne roja, el pollo y el pescado), actúan como donantes de grupos metilo, que son necesarios para la formación, metilación, reparación y traducción del ADN (104); así como para la formación y funcionamiento de proteínas; además de presentar un posible efecto directo reduciendo la proliferación mucosa (105).

Se conoce también la influencia que diversos componentes de la dieta, así como factores genéticos, ejercen



modulando los efectos preventivos del ácido fólico y de la metionina. Algunos estudios muestran que un consumo elevado de alcohol, así como algunos polimorfismos genéticos en la enzima metilen-tetrahidrofolato reductasa, podrían reducir la disponibilidad de grupos metilo, alterando así los efectos preventivos del folato o de la metionina (58,98,99,106). Además, parece que el efecto protector del ácido fólico se consigue fundamentalmente con la administración de suplementos (91), más que con incrementos en el consumo de alimentos ricos en folato, quizás debido a que se pierde durante la preparación de la comida, debido a su naturaleza hidrosoluble, o a su menor biodisponibilidad cuando procede de la dieta (9).

Actualmente se están estudiando diversos métodos para incrementar los niveles de ácido fólico en la población general, habitualmente disminuidos, incluso en las poblaciones occidentales. Se ha valorado promocionar el consumo de frutas y verduras (aunque este ácido fólico tiene una menor biodisponibilidad), fortificar específicamente algunos alimentos, o incluso recomendar el consumo generalizado de un suplemento diario. En EE.UU., una ley del año 1998 obliga a fortificar los cereales con ácido fólico, con la idea de reducir la incidencia de defectos neurológicos en recién nacidos, y de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares asociadas con la presencia de niveles elevados de homocisteína, que se reducen con la administración de ácido fólico. Se ha conseguido una reducción significativa de la incidencia de defectos neurológicos, pero es difícil valorar su efecto en la aparición de enfermedades cardiovasculares y aún es pronto para valorar su influencia en la aparición de tumores de colon (149). Tampoco está totalmente definido si los beneficios de un consumo adicional de ácido fólico podrían ser mayores en algunos grupos, por ejemplo: en los consumidores diarios de alcohol, en pacientes bajo tratamiento con algún fármaco que disminuyera sus niveles, o en aquellos que por cualquier razón pudieran tener un mayor riesgo tumoral.

Próximamente, con todos estos datos y los que se obtendrán de estudios intervencionales que se están realizando, las recomendaciones acerca del ácido fólico y la metionina como factores protectores del CCR, estarán más definidas.

## ESTILO DE VIDA

### Balance energético

Se ha sugerido que el desbalance energético (la desproporción entre la energía consumida y la utilizada), es uno de los factores que podrían explicar el incremento del número de casos de cáncer colorrectal que se observa en las sociedades económicamente desarrolladas. Diversos modelos animales apoyan esta idea, por ejemplo, estudios en ratones muestran que la restricción energética (calórica) reduce marcadamente la proliferación mucosa y el desa-

rollo de tumores, incluidos los de colon (107), así como experimentos en ratas en los que el riesgo de aparición de neoplasias químicamente inducidas varía con el tipo de dieta administrada (incrementándose hasta en un 50% con una dieta hipercalórica) (150). Sin embargo, estos resultados son difíciles de interpretar porque podrían ser debidos a otros factores, como el grado de actividad física (factor protector) o la existencia de obesidad (que incrementa el riesgo).

Actualmente, como indicadores del balance energético se utilizan la altura y el peso. Así, la altura alcanzada después de la adolescencia representaría, de forma indirecta, la nutrición durante la infancia; mientras que la ganancia de peso y la obesidad que tuvieran lugar durante la edad adulta serían debidas a un balance energético positivo durante esta segunda etapa.

En lo relativo a la altura, se ha descrito que la talla del adulto, tras controlar el efecto del peso, se asocia con un mayor riesgo de cáncer de colon (20,23,108), quizás reflejando la importancia de la nutrición durante las primeras etapas de la vida, o quizás simplemente debido a su relación con la longitud total del intestino grueso.

### Obesidad

Un gran número de estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad, definida como una elevación del índice de masa corporal (IMC), es un factor de riesgo para el cáncer de colon (8,20,23,38,108-113), mientras que la pérdida de peso se convierte en un factor protector (40). Además, en modelos animales, la obesidad también se ha asociado con un incremento del riesgo de tumores de colon (151). La relación es más evidente en el caso de los tumores de colon y menos en los rectales y parece ser más consistente en varones y en mujeres jóvenes (menores de 55 años), pero se atenúa en mujeres de mayor edad (114,115). Esta última observación probablemente dependa de factores relacionados con la menopausia, quizás debido a que la cantidad y procedencia de los estrógenos varía entre la etapa previa y la posterior a la menopausia, ya que en algunos estudios, fundamentalmente en mujeres bajo tratamiento hormonal sustitutivo después de la menopausia, la administración de estrógenos parece ser un factor protector (116). Algunos trabajos sugieren también que la tendencia a presentar una distribución central de la grasa corporal (adiposidad visceral), típicamente característica de los varones, incrementa el riesgo de CCR, independientemente del IMC (23).

### Actividad física

Diversos estudios, realizados en diferentes poblaciones, muestran que los individuos físicamente más activos, especialmente si lo son durante largos periodos de tiempo, presentan un menor riesgo de cáncer de colon,

con una reducción de la incidencia de hasta un 50% (8,22,23,38,109,110,112,113,117,118). Este efecto es independiente de otros factores de riesgo como la dieta y el peso, y aparece con distintos grados de actividad física (ya sea durante el periodo laboral o en el tiempo libre), aunque algunos estudios sugieren también que un mayor grado de actividad física podría proteger en mayor medida que una actividad menos intensa (110,117,118). Pero incluso grados de actividad moderados, como por ejemplo, caminar diariamente a un ritmo rápido durante una hora, o realizar carrera continua a un ritmo moderado 3-4 horas a la semana, que podrían ser realizados por la gran mayoría de los individuos de los países desarrollados, reducirían significativamente el riesgo de cáncer de colon (40,112). Al igual que para el IMC, la relación entre la actividad física y el menor riesgo tumoral, no es tan evidente para los cánceres rectales (8).

Se han propuesto diversos mecanismos por los cuales la obesidad incrementaría el riesgo de CCR y el ejercicio físico lo atenuaría. Una de las teorías más en boga es la basada en la aparición de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensadora, fenómenos que se asocian a la obesidad, a la ausencia de actividad física, y a la diabetes mellitus tipo 2, en ocasiones dentro del llamado síndrome metabólico o síndrome X. Diversos estudios han descrito asociación entre la diabetes mellitus tipo 2 (119-122), los niveles elevados de insulina (123), y un incremento del riesgo de adenomas y cáncer de colon. Como posibles mecanismos, la insulina actuaría estimulando el crecimiento celular de forma directa, así como promoviendo la acción del factor de crecimiento IGF-1, que presenta acciones tumorigénicas (124). Aunque actualmente se considera que la obesidad es el factor más importante en el desarrollo de este síndrome, el grado de actividad física, ciertos componentes de la dieta y factores genéticos también participarían en su modulación. Se han descrito dos patrones dietéticos asociados a la inducción de estos fenómenos: el consumo frecuente de alimentos con un índice glucémico elevado (pan blanco, arroz, patatas, cereales), que refleja una absorción muy rápida de los hidratos de carbono; y la ingesta habitual de alimentos ricos en sacarosa (postres, bollería industrial), y en algunos estudios ambos parecen asociarse con un mayor riesgo de cáncer de colon (20,125-127).

También se ha sugerido que la leptina, una hormona producida por el tejido adiposo, y que se ha relacionado con el cáncer de colon en algunos estudios experimentales, pudiera estar implicada en la patogénesis del CCR en sujetos obesos, quizás favoreciendo la proliferación de la mucosa colónica (128-130). Otro posible mecanismo sería la liberación de citoquinas por parte de los adipocitos, que estarían implicadas en los fenómenos inflamatorios asociados con el CCR (131).

En lo que se refiere a la actividad física, se ha postulado que disminuiría el tiempo de tránsito de los alimentos a través del intestino, limitando de este modo el tiempo de contacto entre la mucosa del colon y sustancias poten-

cialmente carcinógenas (ácidos biliares secundarios, tóxicos dietéticos, etc.). También podría actuar a través de la reducción del índice de masa corporal, así como disminuyendo el grado de insulinoresistencia (132).

Con todos estos datos, se puede concluir que es recomendable realizar ejercicio físico y evitar el sobrepeso y la obesidad como medios para prevenir el CCR (8,38,40).

## Tabaquismo

La mayoría de los estudios recientes muestran una clara asociación entre el tabaquismo, los adenomas colorrectales y el CCR (20,120,133-137). En general, la asociación depende del número de cigarrillos consumidos, del tiempo de exposición al tabaco, y de la edad en la que se empezó a fumar, apareciendo la relación con el cáncer de colon tras un largo periodo de tiempo de exposición continuada (a partir de 35-40 años). Los motivos por los cuales fumar incrementa el riesgo no se conocen con exactitud, pero el tabaco contiene, o produce durante su combustión, más de 60 carcinógenos y radicales libres que podrían afectar a la mucosa del colon, por ejemplo, alterando la expresión de diversos genes relacionados con la aparición de tumores (137). Otra posibilidad que está siendo estudiada actualmente es que el uso de tabaco produzca un mayor riesgo en algunos subgrupos específicos de pacientes, como aquellos con mutaciones del gen p53 (138), o aquellos que presentan inestabilidad de microsátelites (139). Estas son tan sólo algunas razones que se añaden al gran número de efectos nocivos conocidos del tabaco por los cuales debería recomendarse no fumar.

## Alcohol

El consumo de alcohol se asocia de una forma clara con un incremento del riesgo de adenomas colorrectales, y en la mayoría de los estudios, también de CCR, aunque en este último caso el grado de asociación sea moderado (8,27,58,62,91,98,99,109,120,140-143). La relación se ha descrito tanto para tumores del colon como para tumores rectales, y es función de la cantidad de alcohol consumida, apareciendo a partir de consumos moderados (más de dos bebidas al día). En lo referente a si el riesgo se asocia con el tipo de bebida alcohólica consumida (vino, cerveza, productos de alta graduación), los datos no son concluyentes (144). Se ha observado también, una elevación marcada del riesgo de adenomas y cánceres colorrectales en individuos que consumen grandes cantidades de alcohol, y que a la vez presentan un déficit de ácido fólico (91,98-100,145-147). Este mayor riesgo podría ser debido a la acción antagónica del alcohol en el metabolismo del ácido fólico (148).

Los mecanismos por los cuales el alcohol actuaría como carcinógeno en el colon incluyen: el incremento de la proliferación mucosa, la activación de sustancias pro-

carcinógenas en el intestino, cambios en la composición de la bilis y elevación de la concentración de nitrosaminas (144).

## CONCLUSIÓN

Aunque muchos mecanismos aún se desconocen, existen datos convincentes, procedentes de estudios epidemiológicos y experimentales, de que factores dietéticos, ambientales y/o relacionados con el estilo de vida ejercen una gran influencia en el desarrollo de tumores de colon. Los datos sugieren que dietas ricas en carne roja, especialmente si es cocinada a altas temperaturas, o con grandes cantidades de carne "procesada" (curada, ahumada, salada o en conserva), y quizás con un exceso de azúcares refinados, incrementan el riesgo. En lo referido a la fibra, la fruta y las verduras, a pesar de lo sugerido por estudios previos, las investigaciones más recientes no han encontrado un efecto protector claro y marcado con su ingesta; de todos modos, quizás algunos de los micronutrientes que componen estos alimentos pudiera proteger del desarrollo del CCR, y considerando sus muchos efectos beneficiosos a otros niveles, su consumo debe recomendarse. El ácido fólico es uno de los micronutrientes que ha mostrado efectos protectores y está siendo estudiado en ensayos clínicos aleatorizados. También existen datos que apoyan el efecto protector del calcio y la vitamina D. Por otro lado, el consumo excesivo de alcohol, especialmente cuando se asocia a una dieta pobre en determinados micronutrientes, como el ácido fólico y la metionina; y la exposición al tabaco de forma continuada durante un largo periodo de tiempo, incrementan el riesgo. La ausencia de actividad física y el exceso de peso son también factores de riesgo para la aparición de cáncer de colon.

Es también necesario recalcar que los beneficios derivados de los métodos de diagnóstico precoz (*screening*) lo convierten actualmente en el principal método de prevención; y que además también se está estudiando la utilización de fármacos con acción preventiva, como por ejemplo diversos antiinflamatorios no esteroideos, con resultados prometedores.

Como conclusión, los estudios sugieren que la prevención primaria del cáncer de colon, al menos en cierto grado, es posible, estimándose que hasta el 70% de los casos podrían evitarse con cambios moderados en la dieta y en el estilo de vida. Por lo tanto, los datos disponibles actualmente justificarían la realización de recomendaciones provisionales en cuanto a la dieta y al estilo de vida, que en combinación con métodos de diagnóstico precoz, tratamiento preventivo y seguimiento, podrían conseguir

grandes resultados contra esta frecuente y compleja enfermedad, pero en gran modo también prevenible.

Además, en un futuro cercano será posible realizar recomendaciones individualizadas, y por lo tanto más efectivas, a medida que se vaya conociendo mejor la relación entre la presencia de patrones genéticos concretos y una mayor o menor predisposición a la acción, sea causal o protectora, de los diversos factores ambientales implicados.

## PUNTOS CLAVE Y RECOMENDACIONES

—Los datos epidemiológicos sugieren que un gran porcentaje de los casos de CCR son debidos a factores dietéticos y/o relacionados con el estilo de vida.

—El consumo de carne roja (y especialmente de carnes procesadas: curadas, ahumadas, saladas o en conserva), quizás dependiendo del modo de cocinarla, se asocia con un incremento del riesgo de CCR, aunque los mecanismos no son conocidos.

—Aunque los datos no son concluyentes, una dieta rica en fibra podría reducir el riesgo de CCR, además de sus otros efectos beneficiosos tanto a nivel gastrointestinal como en el resto del organismo.

—Aunque los datos tampoco son concluyentes, una dieta rica en fruta, y especialmente en verduras, podría proteger del desarrollo de CCR.

—Los suplementos de calcio, en presencia de unos niveles adecuados de vitamina D, podrían ayudar en la prevención del CCR.

—La presencia de unos niveles adecuados de ácido fólico y metionina podría proteger del desarrollo de CCR. Los suplementos de ácido fólico, especialmente en algunos grupos (consumos elevados de alcohol, algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal) podrían ayudar en este objetivo.

—Con excepción de los suplementos de calcio y ácido fólico, no existen datos suficientes para recomendar la administración de otros suplementos (p. ej.: vitaminas antioxidantes) con la idea de reducir la aparición de CCR.

—Fumar incrementa el riesgo de padecer CCR.

—El consumo de alcohol, especialmente en grandes cantidades, y particularmente en combinación con niveles disminuidos de ácido fólico, incrementa el riesgo de CCR.

—La obesidad incrementa el riesgo de CCR, mientras que la actividad física lo reduce. Es recomendable practicar ejercicio físico, así como evitar el exceso de peso, para prevenir el desarrollo de CCR.