



Cáncer colorrectal. Factores ambientales de riesgo

Alfredo Rodríguez Magallán*

RESUMEN

Existen diversos factores ambientales relacionados con el desarrollo de cáncer colorrectal. El consumo de alimentos con alto contenido de grasa, sobre todo triglicéridos, carnes asadas y una mínima cantidad de fibra, favorecen dicha neoformación. El cigarro y la cerveza son otros factores agregados cuyo mecanismo no está claro. Existen otros elementos que se encuentran presentes en la luz intestinal, que también pueden favorecer la aparición del cáncer como: ácidos biliares, bacterias de la flora intestinal productora de metabolitos potencialmente cancerígenos y otras sustancias también cancerígenas presentes en las heces fecales. Por el contrario, existen factores ligados a la dieta que actúan como protectores de la lesión neoplásica; es el caso del calcio, vitamina D, fosfatos, butiratos y, sobre todo, fibra dietética, cuyos beneficios se encuentran avalados por diversos estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos.

Palabras clave: *Dieta, cáncer colorrectal, fibra, sustancias cancerígenas.*

ABSTRACT

There are many environmental factors related to colorectal cancer. Fat meals, with triglycerides, roast meat and low quantity of fiber, could lead to this neoplasm. Smoke and beer, are other related factors. There are other elements in the intestinal lumen, related with colorectal cancer: biliary acids, metabolites from intestinal bacterial flora, and other carcinogenic elements in the stools. In opposition, there are diet factors that could protect against colorectal cancer; like calcium, vitamin D, phosphate, butyrates, and mainly the diet fiber; this benefits has been demonstrated by epidemiologic, experimental and clinical studies.

Key words: *Diet, colorectal cancer, fiber, carcinogenic substances.*

ASPECTOS HISTÓRICOS

A lo largo de la historia, la alimentación del ser humano ha sufrido diversos cambios. Durante millones de años estuvo basada primordialmente en alimentos de origen vegetal quizás como consecuencia de una mutación genética que hizo que nuestros ancestros los primates, junto con otras especies, perdieran la capacidad para sintetizar el ácido ascórbico, vitamina necesaria para el metabolismo, por lo que se convirtió en un nutriente indispensable en la dieta y provocó que los primates se convirtieran en hervífrugívoros obligatorios.¹

Con la evolución del hombre surgió el conocimiento agrícola, el que estuvo enfocado esencialmente al dominio de las semillas de los cereales, lo cual más tarde sería aplicado al cultivo de ciertos frutos, raíces y hojas dando

como resultado una dieta rica en almidones, hidratos de carbono complejos y fibra, así como un relativo descenso de los azúcares. En términos generales, dicho régimen incluía abundante fibra soluble e insoluble, una proporción de triglicéridos relativamente pequeña con ácidos grasos considerados como más saludables que los actuales. Adicionalmente los alimentos provenientes de las semillas, los tallos, las raíces y los frutos, aportaron al hombre una gran cantidad de fitocomponentes como fitatos y ácido fólico, que podrían ayudar a proteger al organismo de algunas enfermedades crónico degenerativas como los padecimientos cardiovasculares, la diabetes y el cáncer.²

En la Biblia se relata en el libro de Daniel del Antiguo Testamento, la dieta diferente que se administró a dos grupos de pacientes. Después de pocas semanas, hubo resultados muy evidentes en los individuos que

* Servicio de Gastroenterología. Hospital Juárez de México.

fueron alimentados con dieta sana a base de frutas y vegetales.

Con el inicio de la revolución industrial, la dieta que predominó durante millones de años cambió en forma acelerada, los alimentos ricos en fibra se refinaron, con la consecuente y drástica disminución de la fibra en la dieta especialmente en las poblaciones occidentales.

El consumo de grasa se incrementó y también se elevó el índice triglicérico de la dieta.

Todo esto ha dado lugar a desajustes permanentes en los individuos más sensibles que pueden actuar como condicionantes metabólicos de enfermedades multifactoriales como la ateroesclerosis, la obesidad, la hipertensión arterial, diabetes mellitus y cáncer, entre otras.³

Durante los últimos 25 a 30 años, la fibra dietética ha surgido como uno de los principales factores dietéticos que pueden contribuir tanto a la prevención como al tratamiento de diversas enfermedades crónicas.

La incidencia del cáncer colorrectal se encuentra relacionada con grupos diversos de la población, así como con diversos estilos de vida. Esto sugiere que el medio ambiente desempeña un papel clave en el desarrollo del cáncer colorrectal. Los estudios en migrantes y los cambios rápidos en la incidencia en los países que realizan prácticas occidentales apoyan este concepto. Existe una clara evidencia de la relación entre la dieta y el cáncer, lo que hace suponer que una dieta rica en grasas saturadas, proteínas, carbohidratos refinados y con escasa fibra, favorece el cáncer. Esto se ha logrado demostrar en diversos estudios epidemiológicos tanto descriptivos como estudios de casos y controles.^{4,5}

GRASAS

Se han realizado estudios donde se sugiere que la dieta con elevado contenido de grasa predisponen al cáncer colorrectal, especialmente en las porciones del descendente y el sigma. Así las tasas son elevadas donde el consumo de grasas es elevado e inferiores en los países que consumen menos grasa.⁶

La grasa de la carne eleva los niveles colónicos de ornitina decarboxilasa, elementos asociados a una rápida proliferación celular.

Los niveles de colesterol plasmático y betalipoproteínas, se han vinculado en forma positiva con el desarrollo de adenomas y cáncer. Asimismo, en animales alimentados con grasas saturadas e insaturadas desarrollan mayor número de cáncer que los que se someten a dietas bajas en grasas o los que se alimentan con ácidos grasos omega (contenidos en los pescados), ácidos grasos poliinsaturados o monosaturados.^{7,8}

BACTERIAS Y CARCINÓGENOS FETALES

Las bacterias del colon convierten las grasas de la dieta en ácidos biliares y otros productos potencialmente tóxicos.

Cuando existe sobre población bacteriana, los gérmenes favorecen el metabolismo de los ácidos biliares, sustancias con potencial cancerígeno, lo cual está relacionado al metabolismo del colesterol y ácidos grasos libres. Asimismo, se han demostrado otros mecanismos potencialmente tóxicos que lesionan la mucosa del colon y otros mecanismos que aceleran la proliferación epitelial como liberación y conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas.

Observaciones realizadas en pacientes en que las heces presentaban actividad mutagénica para bacterias, son frecuentes en poblaciones de alto riesgo de cáncer colorrectal, y reducida o ausente en poblaciones de bajo riesgo.

Así mismo, los fecapentenos son un grupo de compuestos reactivos altamente saturados sintetizados por bacterias colónicas que pueden participar en la carcinogénesis del colon.⁹

OTROS CARCINÓGENOS Y MUTÁGENOS

La carne y el pescado asados con carbón y en menor medida los alimentos fritos, contienen poderosos componentes mutagénicos semejantes a una amina heterocílica que produce cáncer de colon en ratones. Los metabolitos de las carnes fritas se han reconocido como mutagénicos en las heces de humanos.

También se han tratado de asociar al uso de cerveza y cigarro con cáncer rectal, cuya naturaleza cancerígena exacta no se conoce.¹⁰

ÁCIDOS BILIARES

Se ha demostrado que el ácido cólico, principal componente de los ácidos biliares, produce metabolitos tóxicos mediante la deshidroxilación. Las bacterias de la luz colónica convierten el ácido cólico en desoxicólico, el cual lesiona la mucosa e incrementa la actividad proliferativa del epitelio.¹¹

Cuando se instila desoxicólico a través del recto de animales de experimentación, se observa un aumento de la proliferación colonotóxica. Esto mejora con la suplementación de calcio.¹²

Los pacientes que radican en el Occidente, tienen un alto consumo de grasa, lo que condiciona una mayor eliminación de metabolitos de colesterol y de ácidos biliares en heces fecales.

FACTORES PROTECTORES DE CÁNCER COLORRECTAL

Calcio y vitamina D

La ingesta de calcio puede proteger contra el cáncer. Numerosos estudios en animales de experimentación, sugieren una relación inversa entre la ingesta de calcio y vitamina D y cáncer. Los suplementos dietéticos de calcio con bajo contenido de grasa, al parecer afectan una gran variedad de biomarcadores intermedios asociados a la progresión tumoral del colon disminuyendo la incidencia de adenomas y cáncer.

Como se mencionó anteriormente, el aumento de la proliferación colonotóxica estimulada por desoxicolato instilado por vía rectal, puede mejorar con el calcio en ratones.¹³

El calcio de los productos lácteos precipita surfactantes tóxicos luminales, e inhiben sus efectos en la mucosa colónica. Asimismo, normaliza la distribución de células proliferativas en las criptas colónicas sin afectar la velocidad de proliferación de la mucosa colorrectal.

El calcio de la dieta se une a los ácidos grasos ionizados y ácidos biliares en intestino y los convierte en compuestos de calcio insolubles e incapaces de estimular la proliferación epitelial. Además de lo anterior, el calcio aumenta la excreción fecal de fosfato y ácidos biliares en la bilis.¹⁴

Los metabolitos de la vitamina D reguladores de diversos procesos celulares importantes como la proliferación, diferenciación y apoptosis celular han sido demostrados en colonocitos normales y malignos. Su mecanismo potencial podría evitar la carcinogénesis del colon.^{15,16}

Ácido araquidónico, eicosanoides y ciclooxygenasa 2

Algunos estudios clínicos de casos y controles y de cohorte, han demostrado reducción de 40 a 50% en la mortalidad por cáncer colorrectal, en quienes consumen regularmente aspirina y otros AINEs, en comparación con los que no las consumen. El mecanismo de protección contra el cáncer es desconocido, pero podría estar relacionado con la alteración de la síntesis del metabolismo del ácido araquidónico o eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos.¹⁷

Estos compuestos modulan diversas vías de transducción de señales que podrían afectar la adhesión, el crecimiento y la diferenciación celular.

La ciclooxygenasa 2 oxida el ácido araquidónico a prostaglandinas G. Esta enzima se encuentra elevada en pa-

cientes que cursan con cáncer colorrectal. Su inhibición determina la supresión de pólipos intestinales en modelos animales y de poliposis adenomatosa familiar en humanos.¹⁸

Se ha especulado que los AINEs podrían reducir la formación de tumores colónicos mediante la inhibición de la proliferación regulada por prostaglandinas, o bien sobre la inducción de apoptosis elevando el precursor de las prostaglandinas el ácido araquidónico.

Otro mecanismo que se ha mencionado en la inhibición de ciclooxygenasa 2, es que podría afectar la formación tumoral a proteínas de la matriz extracelular, la inhibición de la neovascularización tumoral y la reducción de la activación de la carcinogénesis.

El inhibidor COX2 celecoxib, reduce el tamaño y el número de pólipos en ratones, lo que se asocia a disminución de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular.^{19,20}

Folatos

Un suplemento inadecuado de folato puede aumentar el riesgo de neoplasia, debido a la inducción de hipometilación del ADN, lo que afecta su estabilidad y la expresión de protooncogenes y genes supresores tumorales que intervienen en la carcinogénesis.

El folato es un micronutriente necesario para mantener una adecuada cantidad de Sulfo adenosil metionina donador de grupos metilo y en la síntesis, reparación y mutilación del ADN. Su deficiencia afecta la expresión de algunos genes que regulan el ciclo celular, el daño y la reparación del ADN, la apoptosis, la transducción de señales y la angiogénesis en células afectadas por el cáncer.

El ácido fólico, vitamina del complejo B, podría tener una función protectora en el desarrollo del cáncer en presencia de pólipos adenomatosos a través de diversos mecanismos: inhibir la proliferación celular, activar el factor de crecimiento epidérmico, regular la función de la catenina beta y la proliferación celular, lesiones precursoras de cáncer colorrectal.²¹

Butirato

El proceso de carcinogénesis altera el proceso normal de migración celular de la porción media e inferior de la cripta hacia la superficie, así como su maduración. De tal manera que las células siguen proliferando en la superficie de las criptas intestinales con una diferenciación anormal.

El butirato disminuye la proliferación de los colonocitos neoplásicos tanto *in vitro* como *in vivo* y, por otro

lado, aumenta la proliferación del epitelio colónico normal. Se ha especulado sobre el posible mecanismo de acción del butirato, actuando como posible eslabón corrector entre los factores nutritivos y la regulación de la proliferación y diferenciación celular, con base en una línea de células cancerígenas humanas.

En un estudio realizado en la Universidad de Frankfurt, se identificó la expresión de enzimas clave como la 5 lipooxigenasa y la ciclooxygenasa 1 y 2. Los resultados demostraron que dichas enzimas se encuentran en las células tumorales bajo la influencia del butirato. El cambio en la expresión de la primera enzima que aparece después del tratamiento con butirato, transcurrió paralelamente a la diferenciación celular inducida por él. Por lo tanto, esta enzima está involucrada en el proceso de diferenciación celular.²²

Fibra

Fue definida inicialmente por Trowell en 1972 como la porción de alimento que se deriva de las paredes celulares de las plantas y que es pobemente digerida por las enzimas del hombre.²³ Otra definición es la que estableció Englyst, en 1987, como un polisacárido y lignina en la dieta que no son digeridas por las secreciones endógenas del tracto digestivo humano.

Existen dos tipos de fibra dietética: soluble e insoluble. Ambos grupos comparten muchas propiedades físicas, químicas y atributos funcionales. La mayoría de las fuentes de fibra dietética contienen una mezcla de ambos tipos de fibra, con predominio de la insoluble en 75%.

La fibra dietética al no absorberse ni digerirse en estómago e intestino llega al colon donde ejerce sus máximos efectos fisiológicos: disminuye la consistencia y aumenta el peso de las heces, disminuye el tiempo del tránsito intestinal, disminuye la presión en el interior del colon. Así mismo, sirve de sustrato para la flora bacteriana, capta agua y fija cationes.²⁴ Recientemente se ha observado que algunos de los componentes de la fibra, promueven cambios morfológicos en el yeyuno. Una dieta sin fibra mantiene un patrón inmaduro de las vellosidades, lo cual mejora al adicionar pectina.²⁵

El papel de la fibra dietética en el cáncer colorrectal, se ha enfocado más a su potencial preventivo. Su papel en la nutrición humana y en la salud, se ha convertido en un tema importante en años recientes. Al mismo tiempo, sus efectos fisiológicos son más reconocidos y sus propiedades químicas son mejor entendidas.

Aunque por mucho tiempo se reconoció que la fibra juega un papel importante para promover el movimiento intestinal como laxante, el interés actual está enfocado

más bien hacia los posibles efectos preventivos contra enfermedades crónicas incluyendo el cáncer de colon.

La evidencia epidemiológica ha demostrado una menor incidencia de estas enfermedades en poblaciones que consumen dietas ricas en fibra, en comparación con poblaciones que consumen una dieta occidental baja en fibra y elevada en grasa particularmente triglicéridos.

En años recientes, los resultados de algunos estudios han demostrado que en realidad existe una relación más directa y no sólo epidemiológica entre la fibra y el cáncer de colon. El beneficio que tiene la fibra sobre la salud, radica en su composición química y en las propiedades que ésta le confiere como su solubilidad en agua.

Cáncer colorrectal y fibra dietética

Los primeros estudios acerca de las bondades de la fibra dietética, fueron realizados por Burkitt y Wynder, quienes demostraron una asociación entre el consumo de una dieta alta en fibra y baja en grasas con una baja incidencia de adenomas y cáncer colorrectal.²⁶

Al parecer la fibra insoluble es la que tiene una acción protectora, al absorber los agentes cancerígenos presentes en el tracto gastrointestinal. Además este tipo de fibra, diluye las concentraciones fecales de ácidos biliares, inductores del desarrollo de cáncer.

Aunque existen controversias, diversos estudios sugieren que el efecto protector depende del tipo de fibra, siendo el salvado de trigo el tipo de fibra insoluble que ha demostrado mayor efecto contra el desarrollo de adenomas (tumores precursores del cáncer colorrectal) comparado con otro tipo de fibra. Se ha sugerido que al menos inhiben la evolución del tamaño de los mismos, que podría ser el paso crítico de la transición de los adenomas a su forma maligna.

Uno de los componentes de los alimentos con fibra dietética son los fitatos. Existe evidencia de una posible actividad quimiopreventiva del ácido fítico en el desarrollo de la carcinogénesis en roedores, los cuales actúan probablemente como antioxidantes, reduciendo la tasa de proliferación celular y aumentando la respuesta inmune, con disminución del riesgo de cáncer.²⁷

La evidencia demuestra que una dieta baja en grasa y rica en cereales con elevado contenido de fibra, puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer de colon diluyendo y eliminando compuestos dañinos. De esta manera las células del intestino quedan protegidas de cambios cancerígenos. Diecisésis de 19 estudios revisados durante el Panel Europeo de Expertos en prevención del cáncer, realizados en Italia en 1997 en donde se analizaba el contenido de fibra en cereales, informaron una asocia-



ción inversa entre la fibra del cereal y el riesgo de cáncer de colon.

Finalmente se ha demostrado que la materia fecal que contiene cantidades considerables de hierro libre, puede ser una fuente de radicales libres que promueven la producción de carcinógenos o dañen el ADN celular de las criptas intestinales.²⁸ Algunas sustancias fenólicas y fitatos contenidos en la fibra, son antioxidantes intraluminales que pueden quedar el hierro y por lo tanto suprimir la producción de radicales libres en la luz intestinal.

REFERENCIAS

1. Easwood MA, Passmore RA. Dietary fiber. Lancet 1983; 23: 202.
2. Anderson JW, Smith BM, Gustafson NJ. Health benefit and practical aspects of high-fiber diets. Am J Clin Nutr 1994; 59(5 Suppl.): 1242.
3. Seller TA, Basic AE, Bostick RM, et al. Diet and risk of colon cancer in a large prospective study of older women. Cancer causes and control 1998; 9: 357.
4. Fernandez E, La Vecchia C, Talamini R, Negri R. Joint effects of family history and adult life dietary risk factors on colorectal cancer risk. Epidemiology 2002; 13: 360.
5. Fung T, Hu FB, Fuchs A, et al. Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. Arch Intern Med 2003; 163: 309.
6. Willet WC, Stamfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat and fiber intake to risk of colon cancer in a prospective study among women. N Engl J Med 1990; 323: 1664.
7. Barsch H, Nair J, Owen R, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancer of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. Carcinogenesis 1999; 20: 2209.
8. Hardman WE. Omega-3-fatty acids to augment cancer therapy. J Nutr 2002; 132(11 suppl.): 35S.
9. Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 916.
10. Kikendall JW, Bowen PE, Burgués MB, et al. Cigarettes and alcohol as independent risk factors for colon adenomas. Gastroenterol 1989; 97: 660.
11. Alberts DS, Ritenbaugh C, Strong TA, et al. Randomized double-blind placebo-controlled study of wheat bran and calcium on fecal bile acid in patients with resected adenomas. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 81.
12. Jurek D, Fleck E, Marian B. Bile acid induced gene expression in LT 97 colonic adenoma cells. Food Chem Toxicol 2005; 43(1): 87.
13. Kim KE, Brasitus TA. The role of vitamin D in normal and pathologic processes in colon. Curr Opin Gastro 2001; 17: 72.
14. Bonthon R, Kopp C, Kromberg O, Giacosa A. Calcium and fiber supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. Lancet 2000; 356: 1300.
15. Pence BC. Role of calcium in colon cancer prevention. Experimental and clinical studies. Mutat Res 1993; 290: 87.
16. Bostick RM, Potter JD, Seller TA, et al. Relation of calcium, vitamin D and dairy food intake to incidence of colon cancer among older women. J Epidemiol 1993; 137: 1302.
17. Dubois RN, Giardiello FM, Smalley WE. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, eicosanoids and colorectal cancer prevention. Gastroenterol Clin North Am 1996; 25(4): 773.
18. Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL. Suppression of intestinal poliposis in Apc knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2. Cell 1996; 87: 803.
19. Jacoby RE, Seibert K, Cole C, et al. The COX2 inhibitor celecoxib is a potent preventive and therapeutic agent in the mouse model of adenomatous poliposis. Cancer Res 2001; 60: 5040.
20. Taylor MT, Lawson KR, Ignatenko NA, et al. Sulindac sulfone inhibits K-ras dependent COX2 expression in human colon cancer cells. Cancer Res 2000; 60: 6607.
21. Giovannucci E, Stamfer MJ, Colditz GA, et al. Multivitamin use, folate and colon cancer in women in the nurses health study. Am Intern Med 1998; 129: 517.
22. Velázquez OC, Lederer HM, Rombeau JL, et al. Butirato and the colonocyte implication for neoplasia. Dig Dis Sc 1996; 14: 727.
23. Trowell H. Definitions of fiber. Lancet 1974; 1: 503.
24. Davidson MH, McDonald A. Fiber: forms and functions. Nutr Research 1998; 18: 617.
25. Shike M, Winawer SJ. Primary prevention of colorectal cancer and polyps: does fiber have a role? Am J Med 1999; 106: 15S.
26. Burkitt DP. Epidemiology of cancer the colon and rectum. Cancer 1971; 28: 3.
27. Harvard Med School. Dietary fiber and colon cancer: the pendulum swings. Men's Health Watch 2005; 10: 1.
28. Kestell P, Zhao I, Zhu S, et al. Studies on the mechanism of cancer protection by wheat bran: effects on the absorption, metabolism and excretion of the foul carcinogen 2-amino-3-methylimidazol. Carcinogenesis 1999; 20: 2255.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alfredo Rodríguez Magallán
Servicio de Gastroenterología
Hospital Juárez de México
Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160
Col. Magdalena de las Salinas
Del. Gustavo A. Madero
C.P. 07760