

Dieta y cáncer

Diet and cancer

Daniela Shveid Gerson,* Jaime Shalkow Klincovstein,**
 José Ignacio Guzmán Mejía***

RESUMEN

Más de un tercio de la población mundial padecerá cáncer en algún momento de su vida; es de suma importancia identificar factores de riesgo prevenibles. Existe una relación estrecha entre nuestra alimentación, índice de masa corporal y estilo de vida, tanto con el desarrollo de neoplasias como con la respuesta al tratamiento. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el riesgo de cáncer asociado a obesidad puede ser reversible y que no está exclusivamente relacionado a la dieta y actividad física, sino también al exceso de tejido graso. Citocinas proinflamatorias, factores genéticos y ambientales, hormonas que inducen inflamación y, por ende, autofagia, adipogénesis y gasto de energía son elementos clave en la generación de neoplasias. Se sugiere una ingesta adecuada de calorías y una modificación del estilo de vida para personas con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer. Es importante considerar la cirugía bariátrica, la cual ha disminuido la incidencia de cáncer al mejorar la resistencia a la insulina, atenuar el síndrome metabólico, disminuir el estrés oxidativo e inflamación, y modular la producción y función de esteroides, hormonas intestinales, adipocitos y el sistema inmunológico.

Palabras clave: Dieta, cáncer, obesidad, sobrepeso, lípidos.

Nivel de evidencia: V

ABSTRACT

Considering that more than one third of the world's population will develop some kind of cancer during their life time, it is of the utmost importance to identify preventable risk factors. There is a strong correlation between diet, body mass index and life style with the development of neoplasms as well as their response to treatment. Nonetheless, recent studies show that the risk of cancer associated with obesity may be preventable and relates not only to diet and exercise, but also to excess of fatty tissue. Proinflammatory cytokines, genetic and environmental factors, hormones that induce inflammation and thus, autophagy, adipogenesis and energy expenditure, are considered key elements for neoplastic transformation. People with risk factors for developing cancer are suggested to follow a dietary intake with adequate amount of calories, and modify their life style. Bariatric surgery has reduced the incidence of cancer by improving insulin resistance, attenuating metabolic syndrome, diminished oxidative stress and inflammation, and modulation of steroids, intestinal hormones, adipocytes, and the immune system.

Keywords: Diet, cancer, obesity, overweight, lipids.

Level of evidence: V

INTRODUCCIÓN

El 45% de los hombres y el 38% de las mujeres padecerán cáncer en algún momento de su vida.¹ Existe evidencia científica de la relación entre nuestra alimentación y el riesgo de desarrollar enfermedades crónico-degenerativas graves. Se estima que más del 30% de todos los tipos de cáncer en el adulto pueden ser prevenidos, o bien retrasar su aparición, mediante una dieta adecuada.²

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, el porcentaje de sobrepeso y obesidad en niños y adultos ha incrementado considerablemente en las últimas décadas.³ El Instituto para la Investigación del Cáncer en Estados Unidos estima que la obesidad está asociada a 40% de los cánceres endometriales;

* Residente de Medicina Interna, Centro Médico ABC.

** Cirujano Oncólogo Pediatra, Centro Médico ABC, Instituto Nacional de Pediatría.

*** Cirujano general, Hospital General de México, Instituto Nacional de Pediatría.

Recibido para publicación: 21/11/2018. Aceptado: 16/02/2019.

Correspondencia: Daniela Shveid Gerson

Virreyes Núm. 1560, Lomas Virreyes, 11000, Alcaldía Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México. Tel: (55) 1041-8200
 E-mail: daniela.shveid.gerson@gmail.com

Abreviaturas:

ACS = Sociedad Americana de Cáncer.

CTBP = Proteína de fijación C-terminal.

IGF-1 = Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1.

SHBG = Globulina fijadora de hormonas sexuales.

IMC = Índice de masa corporal.

LLA = Leucemia linfocítica aguda.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
www.medigraphic.com/analesmedicos

35% de los esofágicos, 28% de los pancreáticos, 21% de los renales y vesiculares, 17% de los tumores malignos de mama y 9% de los cánceres de colon.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

Estudios por la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) y la Facultad de Medicina de Harvard, demostraron en 2001 que los Países Bajos, Dinamarca, Nueva Zelanda y Estados Unidos son los países con valores más altos de ingesta total de grasa en gramos,⁵ y aun así, no son los países con mayor incidencia de obesidad. Esto aparentemente se debe a factores complementarios como el ejercicio y el estilo de vida.⁶

En mujeres, el riesgo de desarrollar cáncer antes y después de la menopausia varía en relación a la producción de hormonas. Se han identificado varios factores, por ejemplo, la edad de menarquía, talla y peso, como circunstancias que influyen significativamente en el desarrollo de neoplasias. En mujeres premenopáusicas con obesidad, existe mayor probabilidad de desarrollar ciclos menstruales anormales, posiblemente con resultados de infertilidad.⁵ De acuerdo a un estudio retrospectivo del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, España, las mujeres con obesidad por tiempo prolongado o aquéllas que suben de peso después de la menopausia tienen riesgo elevado de desarrollar cáncer de mama, debido a su exposición prolongada a inflamación por grasas y estrógenos circulantes, mostrando una asociación directa y estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).⁷

Wolk y colaboradores reportaron un estudio de cohortes en Suecia sobre obesidad y numerosas formas de cáncer. El estudio evaluó, de manera retrospectiva, 28,129 pacientes diagnosticados con obesidad durante un periodo de 29 años. Sus hallazgos mostraron que los hombres obesos tenían riesgo elevado de padecer cáncer de intestino delgado, hígado y páncreas, mientras que las mujeres obesas mostraron riesgo significativamente elevado de padecer cáncer de la vía biliar, vejiga, tejido conectivo y linfoma no Hodgkin, además de endometrio, cérvix y ovario. Como resultado del incremento notable en la producción de hormonas, los niveles de estrógeno, estradiol y niveles bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) contribuyen al riesgo de padecer cáncer de mama y endometrio. Niveles más bajos de SHBG y testosterona fueron considerados como factor de riesgo para cáncer de próstata en hombres (< 59 años). Además, los pacientes con diabetes mostraron mayor riesgo de desarrollar una variedad de neoplasias, específicamente de hígado y endometrio.⁸

Otro estudio desarrollado por el Departamento de Vigilancia Epidemiología del ACS⁹ mostró que los niveles bajos de estrógenos y estradiol en mujeres postmenopáusicas protegen contra el desarrollo de cáncer de colon relacionado con la obesidad. En ese mismo estudio, se observó, además, que las mujeres obesas mostraron índices de cáncer de mama tres veces mayor que en las mujeres delgadas. Otro hallazgo relevante fue el mayor riesgo de desarrollar cáncer renal en mujeres y diabéticos. Este estudio también sugiere que individuos con obesidad y cáncer tienen menor supervivencia global y mayor probabilidad de recurrencia.¹⁰

En 1990, el Director Nacional de Salud de los Estados Unidos reportó en su informe que existe evidencia epidemiológica y en estudios animales que apoya la relación entre grasa dietética y la incidencia de cáncer de mama y colon.¹¹ En ese mismo año, un estudio conducido por el Centro de Investigación de Cáncer «Fred Hutchinson» notó que cada tipo de cáncer parece estar relacionado con diferentes tipos de comida y grasa. Específicamente, el cáncer de colon está relacionado con grasa saturada, mientras que el cáncer de mama parece estar relacionado con grasa poliinsaturada o grasa vegetal. El cáncer endometrial, por otro lado, fue asociado con grasa monoinsaturada. El estudio concluyó con una advertencia: «existe razón para estar preocupados de que la epidemia actual de cáncer de mama en Estados Unidos puede ser atribuible al alto consumo de grasa, y podría ser exacerbado por el aumento en el consumo de grasa poliinsaturada en recientes décadas».¹² Más de 30 años después, aún carecemos de un conocimiento público en cuanto a los riesgos de seguir una dieta alta en grasas.

ALIMENTACIÓN Y CÁNCER

La ingesta de altas cantidades de lípidos en la dieta confiere mayor riesgo de desarrollar diabetes, aterosclerosis y enfermedades cardíacas, e incluso pueden ser carcinogénicas.⁶ Es importante recalcar que no es necesariamente la cantidad, sino la calidad y el tipo de grasa lo que realmente influye en el desarrollo de estas enfermedades.¹³ Existen diversos estudios que se centran en la asociación entre los ácidos grasos saturados, los monoinsaturados y los poliinsaturados de las series n-3, y el desarrollo de neoplasias.

Los ácidos grasos poliinsaturados, tales como linoleico, linolénico y araquidónico, han sido relacionados tanto al desarrollo como a la prevención de ciertas neoplasias. Los eicosanoides, en particular

la prostaglandina E2, derivados del ácido araquidónico son compuestos de gran actividad biológica que aumentan el proceso inflamatorio, estimulan la angiogénesis, reducen la apoptosis, aumentan la proliferación celular y la adhesión de moléculas tumorales al endotelio, promoviendo la generación de cáncer y, a su vez, de metástasis. Sin embargo, no existen informes concluyentes para determinarlos como un elemento causal.¹⁴ A diferencia de éstos, el ácido linolénico es capaz de inhibir la producción de prostaglandina E2, por lo que se le atribuye un rol preventivo en enfermedades coronarias y cáncer de colon.¹⁵ De manera paradójica se ha observado que la prostaglandina E2 incrementa el riesgo de cáncer de próstata.¹⁶ No obstante, otros tantos han fallado en encontrar dicha relación.¹⁷

Debido a que los efectos protectores del ácido linolénico son mayores que sus riesgos, se recomienda su consumo,¹⁶ al igual que otros lípidos como el ácido docosahexaenoico (también omega 3), ya que inhibe la formación de prostaglandinas y eicosanoides, que a su vez pueden reducir la carcinogénesis.⁶ Por lo tanto, dietas con niveles bajos de grasas como el ácido araquidónico, o una reducción en los grados de insaturación, aportan resultados favorables para la salud.¹⁸ Estudios actuales demuestran que la dieta mediterránea, rica en fibra y con mayor proporción de ácidos grasos insaturados que saturados, está relacionada con una menor tasa de cáncer de mama y genitourinario.¹⁸

En 2012, Mosby y colaboradores publicaron una revisión donde concluyen que el consumo de alcohol incrementa el riesgo de padecer cáncer oral, faríngeo, esofágico, hepático y colorrectal. Otros alimentos carcinogénicos incluyen carne procesada, específicamente las aminas heterocíclicas aromáticas y los hidrocarburos policíclicos aromáticos, al producir la formación de aductos de ADN.² De acuerdo a estudios realizados en la Clínica Mayo, existen algunos compuestos dietéticos que se consideran benéficos al actuar como antioxidantes, disminuyendo la cantidad de radicales libres. Se incluye en este grupo una variedad de frutas, vegetales, cereales, vitamina A, C y E, ácido fólico, selenio y resveratrol.^{5,19,20} Sin embargo, aún no se conoce el balance propicio ni la combinación que ha de utilizarse, considerando que los antioxidantes tienen efectos intra- y extracelulares, y que diversos mecanismos de destrucción celular requieren procesos oxidativos que no deben ser detenidos cuando se trate de células neoplásicas. Recientemente, se demostró que niños obesos con leucemia linfocítica aguda (LLA) de cé-

lulas B tienen resultados significativamente peores después de la quimioterapia de inducción, al compararlos con sus contrapartes delgados. Está descrito que los niños obesos con LLA tienen 50% más riesgo de recaída tras la inducción. Actualmente, la obesidad al diagnóstico incrementa 2.5 veces el riesgo de enfermedad mínima residual tras la inducción a la remisión.²¹ La obesidad impacta negativamente en la capacidad citotóxica del tratamiento con quimioterapia. Los adipocitos representan un componente importante en el microambiente de la médula ósea y son más prominentes durante la quimioterapia de inducción a la remisión. Las interacciones adipocito-leucemia no han sido completamente exploradas, pero pueden mediar el impacto adverso que se observa en niños obesos con LLA.

Existe una controversia en cuanto al papel de los antioxidantes y el cáncer. Una nueva hipótesis propuesta en enero del 2013 por el ganador del premio Nobel James Watson,²² acerca del papel de los oxidantes y antioxidantes en los cánceres actualmente incurables, explica que la radiación ionizante, agentes de quimioterapia y algunas terapias dirigidas funcionan generando radicales libres de oxígeno, lo que favorece la apoptosis y que las células epiteliales se trasformen en células mesenquimales. Estas células mesenquimales poseen un alto grado de antioxidantes, son flexibles y tienen un alto potencial metastásico, pero se bloquean efectivamente por los tratamientos anticancerígenos. Los radicales libres de oxígeno son constantemente neutralizados por proteínas antioxidantes, promueven la progresión y la resistencia al tratamiento en cánceres avanzados. Parece que las dietas ricas en antioxidantes favorecen la progresión de los tumores y su resistencia al tratamiento.

Se ha comprobado en modelos animales que el uso de medicamentos antidiabéticos como la metformina ayuda a destruir células mesenquimales, lo que explica que algunos pacientes diabéticos que usan metformina tienen menor incidencia de ciertos tipos de cáncer.²³ Sin embargo, es importante enfatizar que la oncogenia es un proceso complejo y de difícil control. Los antioxidantes son componentes habituales de nuestra alimentación y resulta poco probable que eliminarlos de nuestra dieta sea una estrategia útil para el control y prevención del cáncer. No obstante, se sugiere no usar este tipo de suplementos ni cambiar la alimentación cuando se está bajo tratamiento antineoplásico.

En un metaanálisis publicado en el 2011, Dong y colaboradores señalan que el consumo de café tiene

efectos preventivos en ciertos tipos de cáncer y puede asociarse a menor incidencia de cáncer pancreático.²⁴ Otro estudio demostró asociación entre el consumo de café y el incremento de la supervivencia en pacientes con sarcomas de partes blandas, independientemente del estadio.²⁵

Existe evidencia de que factores genéticos y biológicos, un estilo de vida sedentario y la malnutrición son algunas circunstancias que promueven el desarrollo de obesidad y el estrés oxidativo.⁹ En un estudio publicado en *The Lancet*, se confirmó que el aumento del índice de masa corporal (IMC) incrementa el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer. Se analizaron los expedientes clínicos de 5.24 millones de pacientes en el Reino Unido con 22 tipos de cáncer. Diecisiete de los 22 fueron asociados a mayor masa corporal. A mayor IMC, aumenta el riesgo de cáncer de útero, vejiga, riñón, cérvix, tiroides, hígado, colon y ovario, entre otros.²⁶ En el estudio CLEAR publicado en el 2017, se demuestra tanto al IMC como a la actividad física como factores de riesgo independientes para el desarrollo de neoplasias.²⁷

Algunos mecanismos que posiblemente explican la asociación entre obesidad y mayor riesgo de desarrollar cáncer incluyen:²⁸

- Los adipocitos producen hormonas que estimulan o inhiben el crecimiento celular (leptina).
- El tejido adiposo produce exceso de estrógeno, que se ha asociado a incremento del riesgo de cáncer de mama y endometrial, entre otros.
- Los niveles séricos altos de insulina y factor de crecimiento insulínico tipo 1 asociados a obesidad promueven el desarrollo de ciertos tumores.
- Las personas obesas normalmente tienen inflamación crónica o subaguda, que se asocia a mayor riesgo de cáncer.
- La respuesta inmune se encuentra alterada en personas obesas.

El Comité Americano de Dieta, Nutrición y Cáncer recomienda una dieta donde 30% de las calorías provengan de grasa.¹³ Recomendaciones como que la grasa saturada no debe exceder el 10% de la ingesta total de grasas,¹⁶ la restricción calórica y un índice de masa corporal bajo o dentro de los parámetros normales promueven un estilo de vida saludable y disminuyen el riesgo de padecer cáncer.^{2,29} La nutrición adecuada refleja el estado general y funcional del individuo, e influye en el pronóstico de los pacientes con cáncer, así como en su tolerancia al tratamiento antineoplásico.³⁰ En la actualidad, los principios ali-

mentarios para la prevención y disminución del riesgo de padecer cáncer sugieren limitar o evitar el consumo de alcohol, lácteos, carne roja, carne procesada y carne cocida a altas temperaturas. Se recomienda el consumo de alimentos de soya, frutas y vegetales.³¹

Se ha demostrado que una dieta basada en vegetales y frutas reduce el riesgo de padecer cáncer, así como la supervivencia después del diagnóstico. Aunque aún se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas, el comité de médicos en medicina responsable estableció seis principios para reducir el riesgo y la incidencia general de cáncer:

1. Evitar productos lácteos reduce el riesgo de cáncer de próstata.
2. Limitar o evitar el consumo de alcohol reduce el riesgo de cáncer de cavidad oral, faringe, laringe, esófago, colon, recto y mama.
3. Evitar carne roja y carne procesada reduce el riesgo de cáncer de colon y recto.
4. Evitar carnes cocidas a la parrilla o frita reduce el riesgo de cáncer de colon, recto, mama, próstata, riñón y páncreas.
5. Las mujeres deben consumir productos de soya en la adolescencia para reducir el riesgo de cáncer de mama. Asimismo, las sobrevivientes de cáncer mamario deben consumir productos de soya para disminuir el riesgo de recurrencia y la mortalidad.
6. La dieta rica en frutas y verduras reduce el riesgo de varios tipos de cáncer.

Las dietas basadas en plantas (vegetales, frutas, granos enteros y leguminosas) se asocian a menor riesgo de padecer cáncer, así como disminución de enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión. Estas dietas también promueven un peso sano, que reduce el riesgo de tipos comunes de cáncer. Se recomienda el consumo de verduras crucíferas como el brócoli, col, col rizada (kale), vegetales carotenoides como la zanahoria, papas dulces, productos de jitomate, vegetales *Allium* como la cebolla, el ajo y los puerros. Las plantas con antioxidantes pueden reducir la metástasis tumoral y ayudar a reparar el ADN dañado. Algunos componentes en el frijol de soya, té verde, curry, uvas, tomates y otros alimentos vegetales tienen la capacidad de regular la apoptosis, considerada una importante vía para la prevención de cáncer.³¹

GENÉTICA

La obesidad y el síndrome metabólico, al igual que el cáncer, son resultado de una interacción compleja en-

tre factores genéticos y ambientales. En las últimas décadas se han identificado genes y proteínas asociados a los mecanismos fisiopatológicos fundamentales para entender el desarrollo y la relación que existe entre cáncer y obesidad (*Tabla 1*).³²

Una de las proteínas más conocidas relacionadas con obesidad y cáncer es la proteína de fijación C-terminal (CTBP), que controla el gen BRCA1 (*breast cancer gene 1*) en el cromosoma 17q21. Cuando existe exceso de calorías por procesar, la CTBP no puede controlar al gen BRCA1 de manera adecuada, lo que conduce a una reparación ineficiente de ADN y posibles mutaciones carcinogénicas.³³ Otras proteínas y genes incluyen colecistocinina, melanocortina, MCR4 (melanocortina 4 receptor), POMC (proopiomelanocortina), leptina y neuropéptido Y. El gen de la leptina (LEP) y el gen receptor de leptina (LEPR) muestran efectos en la proliferación celular, reducción de apoptosis y regulación de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

La hiperinsulinemia y la obesidad incrementan la producción hepática de factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) por aumento de la señalización del receptor de la hormona de crecimiento en el hígado, lo cual aumenta la cantidad de IGF-1 circulante, lo cual resulta en crecimiento y proliferación celular. Los pacientes obesos muestran niveles disminuidos de IGF-BP (*insulin like growth factor binding protein*) y niveles altos de IGF-I como resultado de hiperglucemia crónica. Estos factores de crecimiento inhiben apoptosis, estimulan la proliferación celular y se relacionan con el desarrollo de diversos tipos de cáncer.⁹ En las células neoplásicas existe una sobreexpresión de IGF-1R (*insulin like growth factor 1 receptor*) e IR (*insulin receptor*), factores que están involucrados con la vía de señalización de PI3K (fosfatidilinositol 3-cinasa), el cual comúnmente está desregulado en células cancerígenas.³⁴ Los genes ATG

(*autophagy-related*) y el gen Bcl-1 (*B cell lymphoma 1*) controlan la autofagia celular al inhibir la apoptosis y promover oncogenia. De igual manera, el complejo proteico mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) promueve la acumulación de grasa cuando existe una gran cantidad de nutrientes, mientras que en un estado de restricción calórica, detiene la acumulación de lípidos y activa la autofagia.^{35,36}

En los últimos años se ha investigado la alteración en la expresión genética del tejido adiposo. En un estudio publicado en enero del 2017 por la revista *Nature*, se observa una asociación del IMC y cambios en la metilación de ADN en todo el genoma.³⁷ Se ha observado que tras la pérdida de peso, disminuyen los genes proinflamatorios y los factores de transcripción provenientes de los genes homeobox se sobreexpresan, mejorando la remodelación del tejido con resultados metabólicamente favorables.³⁸ Otros estudios recientes incluyen la relación entre la activación de la cascada de señalización por MAPK, lo cual puede elevar especies reactivas de oxígeno y favorecer la progresión de ciertos tipos de cáncer como el colorrectal.³⁹

FACTORES ENDOCRINOS

Además de cumplir su función como reserva energética, el tejido adiposo es un potente órgano endocrino. Cuando existe en exceso, genera resistencia a la insulina y disfunción orgánica mediante la elevación de citocinas y activación e infiltración de macrófagos tipo M2. Esto genera incremento en la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF- α .^{34,38} La IL-6 y el TNF- α promueven angiogénesis y disminuyen la capacidad de reparar tejidos, además de tener efectos antiapoptóticos.

La inflamación *per se* puede dar lugar a distintos mecanismos ligados a oncogenia.⁴⁰ Éstos incluyen

Tabla 1: Genes y su asociación al desarrollo de neoplasias.

Gen	Cáncer asociado
Proteína de fijación C-terminal	Suprarrenal, colorrectal, esófago, mama, cervicouterino, pancreático, glioma, hígado, ovario, pulmón
Cáncer de mama gen 1	Mama, cervicouterino, pancreático, colorrectal, gastrointestinal, glioma, leucemia, hígado, pulmón, vejiga, próstata
Colecistocinina, CCK-A y CCK-B	Páncreas, gástrico, medular de tiroides, astrocitoma, ovario, pulmón (células no pequeñas)
Melanocortina	Melanoma, próstata
Proopiomelanocortina	Mama, pulmón (células pequeñas), retinoblastoma
Leptina, LEP, LEPR	Suprarrenal, mama, cervicouterino, colorrectal, gastrointestinal, riñón, leucemia, hígado, linfoma, páncreas, próstata
Neuropéptido Y	Mama, colorrectal, células germinales, hígado, ovario, páncreas, astrocitoma, retinoblastoma, neuroblastoma

CCK-A = Receptor de colecistocinina A; CCK-B = Receptor de colecistocinina B; LEP = Gen de la leptina; LEPR = Gen receptor de leptina.

autofagia, adipogénesis y el gasto de energía.³⁶ Hormonas involucradas en la obesidad como las lipogénicas, glucocorticoides e insulina muestran señalización aberrante y se secretan de manera anormal, promoviendo alteraciones en el almacenamiento de grasa.⁷ Como consecuencia, esto propaga la obesidad y la producción de dichas hormonas y promueve el desarrollo de enfermedades.

CIRUGÍA METABÓLICA

La cirugía bariátrica es el método más efectivo para la pérdida de peso en pacientes obesos.⁴¹ Sin embargo, no debe ser considerada exclusivamente con este fin, ya que tiene efectos metabólicos considerables.⁴²

Existen tres métodos quirúrgicos:

- Procedimientos restrictivos: disminuyen el tamaño del estómago (banda gástrica, manga gástrica).
- Procedimientos anatómicos malabsortivos (derivación biliopancreática, switch duodenal, bypass duodenoyeyunal).
- Mixtos (combinación de ambos) (bypass gástrico en Y de Roux).

La cirugía metabólica se sustenta en los llamados efectos BRAVE.²⁸

1. Alteración del flujo biliar.
2. Reducción del tamaño gástrico.
3. Modificación de la anatomía intestinal y flujo alterado de nutrientes.
4. Manipulación vagal.
5. Modulación hormonal entérica intestinal.

En 2011, la revisión de Ashrafian y colaboradores reporta que la cirugía metabólica disminuye significativamente la tasa de cáncer y la mortalidad por esta enfermedad, al compararla con pacientes obesos sin tratamiento quirúrgico.²⁸ En el 2008, Christou publicó sobre 6,781 pacientes con obesidad mórbida, y demostró que aquellos sometidos a cirugía metabólica tuvieron una disminución del 76% en visitas hospitalarias por cáncer, lo que sugiere una disminución importante del riesgo de padecer cáncer en esta cohorte de pacientes.⁴³ El metaanálisis de Andrew Reneshan, en 2009, cuantificó el riesgo oncológico asociado con el índice de masa corporal y 20 tipos de cáncer. El estudio demostró disminución en la incidencia de cáncer en pacientes obesos sometidos a cirugía metabólica.⁴⁴ En el 2016, Fouse mostró cómo

aumenta la supervivencia de pacientes sometidos a cirugía bariátrica por reducción en mortalidad relacionada a cáncer.⁴⁵

Ahora existe más evidencia de que la pérdida de peso lograda mediante cirugía metabólica disminuye la incidencia de cáncer.⁴⁶⁻⁴⁸ El efecto protector es mayor en mujeres, en quienes existe una reducción del riesgo hasta del 60%. El efecto anticancerígeno de la cirugía metabólica se debe a mejoría en la resistencia a la insulina, atenuación del síndrome metabólico, disminución del estrés oxidativo e inflamación, modulación de esteroides, hormonas intestinales, adipocitos y el sistema inmunológico.²⁸ Estos estudios demuestran que el riesgo de cáncer asociado a obesidad puede ser reversible y que no está relacionado sólo a la dieta y al ejercicio, sino también al exceso de tejido graso. Dado que la cirugía metabólica es realizada por grupos multidisciplinarios que promueven cambios saludables en el estilo de vida y dieta, es difícil determinar si la reducción del riesgo oncológico en estos pacientes está relacionada solamente a la pérdida de peso o a ambos factores. No obstante, aún existe controversia en el tema, ya que estudios recientes han observado que las mejorías metabólicas a corto y largo plazo ocurren sin una reducción significativa en la inflamación de tejido adiposo, medido por la expresión de genes mediadores de inflamación.⁴⁹

CONCLUSIÓN

Existe evidencia en la literatura científica que apoya que la proporción de grasas incluidas en la dieta representa un riesgo elevado de carcinogénesis. La obesidad facilita la formación de neoplasias por diversos mecanismos: exceso de estrógeno, niveles incrementados de IGF-1, adipocinas (leptina), genes (CTBP, BRCA1 y MCR4) y disminución de factores de transcripción homeobox, entre otros. Estos promueven inflamación tisular y activan mecanismos de respuesta y reparación que pueden ser carcinogénicos. Los individuos con sobrepeso y cáncer tienen una menor calidad de vida, disminución en la supervivencia global y mayor probabilidad de recurrencia. Aún se desconoce por qué la grasa corporal protege las células malignas del efecto del tratamiento anti-neoplásico, incrementa el riesgo de falla de respuesta al mismo, y la recaída y mortalidad de los pacientes. Comer una cantidad menor de alimentos, sin exceder la recomendación de lípidos, ayuda a disminuir el riesgo de desarrollar cáncer. Es importante recalcar que la obesidad no depende exclusivamente de factores dietéticos, sino que también está relacionada al

estilo de vida. Conocer estos factores e individualizar los requerimientos de cada población puede favorecer la salud de generaciones. Un estilo de vida saludable debe inculcarse desde edades tempranas para prevenir estos riesgos. La cirugía bariátrica ha demostrado que el riesgo de cáncer asociado a obesidad puede ser reversible, lo cual, aunado a cambios saludables en el estilo de vida y dieta, orienta hacia un cambio en la morbimortalidad de neoplasias en pacientes obesos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hayat MJ, Howlader N, Reichman ME, Edwards BK. Cancer statistics, trends, and multiple primary cancer analyses from the surveillance, epidemiology, and end results (seer) program. *Oncologist*. 2007; 12 (1): 20-37.
2. Mosby TT, Cosgrove M, Sarkardei S, Platt KL, Kaina B. Nutrition in adult and childhood cancer: role of carcinogens and anti-carcinogens. *Anticancer Res*. 2012; 32 (10): 4171-4192.
3. Who. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet No 311. [Online]. 2013 [Consulted 17/03/17] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
4. Aicr/Wrcf. Policy and action for cancer prevention 2009. National Cancer Institute; Seer. [Online]. 2012 [Consulted 17/03/17]. Available from: http://www.aicr.org/cancer-research-update/january_09_2013/cru-prevention.html.
5. Willett WC. Diet and breast cancer. *J Intern Medic*. 2001; 249: 395-411.
6. Carroll KK, Braden M, Bell JA, Kalamegham R. Fat and cancer. *Cancer*. 1986; 58 (Suppl. 8): 1818-1825.
7. Aguilar CM, González JE, García LA, Álvarez FJ, Padilla LC, Guisado BR et al. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. *Nut Hosp*. 2011; 26 (4): 899-903.
8. Wolk A, Gridley G, Svensson M, Nyrén O, McLaughlin JK, Fraumeni JF et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2001; 12 (1): 13-21.
9. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene*. 2004; 23: 6365-6378.
10. Chen Q, Zhuang H, Liu Y. The association between obesity factor and esophageal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3 (3): 226-231.
11. Prentice RL, Sheppard L. Dietary fat and cancer: consistency of the epidemiologic data, and disease prevention that may follow from a practical reduction in fat consumption. *Cancer Causes Control*. 1990; 1 (1): 81-97.
12. Henderson MM, Kushi LH, Thompson JD, Gorbach SL, Clifford C, Insull WJ et al. Feasibility of a randomized trial of a low-fat diet for the prevention of breast cancer: dietary compliance in the women's health trial vanguard study. *Prev Med*. 1990; 19 (2): 115-133.
13. Carroll KK. Dietary fats and cancer. *Amer J Clin Nutr*. 1991; 53 (4 Suppl): 1064S-1067S.
14. Kakai M, Kakutani S, Horikawa C, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H et al. Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. *BMC Cancer*. 2012; 12: 606.
15. Narisawa T, Fukaura Y, Yazawa K, Ishikawa C, Isoda Y, Nishizawa Y. Colon cancer prevention with a small amount of dietary perilla oil high in alpha-linolenic acid in an animal model. *Cancer*. 1994; 73 (8): 2069-2075.
16. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr*. 2004; 134 (4): 919-922.
17. Maclean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*. 2006; 295 (4): 403-415.
18. La Vecchia C. Mediterranean diet and cancer. *Public Health Nutr*. 2004; 7 (7): 965-968.
19. Clinic Mayo. Cancer prevention: 7 tips to reduce your risk. mayo foundation for medical education and research. [Online]. (Consulted 21/05/13) 2013; Available from: <http://www.mayoclinic.com/health/cancer-prevention/ca00024>.
20. Ferraz-da-Costa DC, Fialho E, Silva JL. Cancer chemoprevention by resveratrol: the p53 tumor suppressor protein as a promising molecular target. *Molecules*. 2017; 22 (6). pii: E1014.
21. Blood. Obesity is associated with residual leukemia following induction therapy for childhood b-precursor acute lymphoblastic leukemia. [Online]. *Blood*. 2013. (Consulted 18/10/14). Available from: doi: <http://dx.doi.org/10.1182/Blood-2014-08-595389>.
22. Watson J. Oxidants, antioxidants and the current incurability of metastatic cancers. *Open Biol*. 2013; 3 (3): 120144.
23. Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhal K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. *Cancer Res*. 2009; 69 (19): 7507-7511.
24. Dong J, Zou J, Yu X. Coffee drinking and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol*. 2011; 17 (9): 1204-1210.
25. Kawahara M, Kagiyama H, Kanazawa Y, Tsuchiya H, Tomita K, Yokogawa K et al. Rapid determination method of caffeine and application to monitoring of caffeine-assisted chemotherapy. *Biopharm Drug Dispos*. 2004; 25 (2): 61-67.
26. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, Dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet*. 2014; 384 (9945): 755-765.
27. Nunez C, Bauman A, Egger S, Sitas F, Nair-Shalliker V. Obesity, physical activity and cancer risks: results from the cancer, lifestyle and evaluation of risk study (CLEAR). *Cancer Epidemiol*. 2017; 47: 56-63.
28. Ashrafi H, Ahmed K, Rowland SP, Patel VM, Gooderham NJ, Holmes E et al. Metabolic surgery and cancer: protective effects of bariatric procedures. *Cancer*. 2011; 117 (9): 1788-1799.
29. Richards NG, Beekley AC, Tichansky DS. The economic costs of obesity and the impact of bariatric surgery. *Surg Clin North Am*. 2011; 91 (6): 1173-1180, 7-8.
30. Cerezo L. Diagnóstico del estado nutricional y su impacto en el tratamiento del cancer. *Oncología (Barcelona)*. 2005; 28: 23-28.
31. Gonzales JF, Barnard ND, Jenkins DJ, Lanou AJ, Davis B, Saxe G. Applying the precautionary principle to nutrition and cancer. *J Am Coll Nutr*. 2014; 33 (3): 239-246.
32. Morton NM, Nelson YB, Michailidou Z, Di-Rollo EM, Ramage L, Hadoke PW et al. A stratified transcriptomics analysis of polygenic fat and lean mouse adipose tissues identifies novel candidate obesity genes. *Plos One*. 2011; 6 (9): E23944.
33. Di L, Byun JS, Wong MM, Wakano C, Taylor T, Bilke S et al. Genome-wide profiles of CtBP link metabolism with genome stability and epithelial reprogramming in breast cancer. *Nat Commun*. 2013; 4: 1449.
34. Braun S, Bitton-Worms K, Leroith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci*. 2011; 7 (7): 1003-1015.
35. Zhang Y, Goldman S, Baerga R, Zhao Y, Komatsu M, Jin S. Adipose-specific deletion of autophagy-related gene 7 (Atg7) in mice reveals a role in adipogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106 (47): 19860-19865.
36. Moscat J, Diaz-Meco MT. Feedback on fat: p62-mTORC1-autophagy connections. *Cell*. 2011; 147 (4): 724-727.

37. Wahl S, Drong A, Lehne B, Loh M, Scott WR, Kunze S et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. *Nature*. 2017; 541 (7635): 81-86.
38. Dankel SN, Fadnes DJ, Stavrum A, Stansberg C, Holdhus R, Hoang T et al. Switch from stress response to homeobox transcription factors in adipose tissue after profound fat loss. *PLoS One*. 2010; 5 (6): E11033.
39. Wang C, Li P, Xuan J, Zhu C, Liu J, Shan L et al. Cholesterol enhances colorectal cancer progression via ros elevation and MAPK signaling pathway activation. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42 (2): 729-742.
40. Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proceed Nut Soc*. 2008; 67 (2): 128-145.
41. Wolfe BM, Morton JM. Weighing in on bariatric surgery: procedure use, readmission rates, and mortality. *JAMA*. 2005; 294 (15): 1960-1963.
42. Madan AK. Metabolic surgery: not just weight loss surgery anymore. *Surg Obes Relat Dis*. 2009; 5 (1): 18-19.
43. Christou NV, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis JS. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obesity Relat Dis*. 2008; 4 (6): 691-695.
44. Renéhan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (7): 640-641.
45. Fouse T, Brethauer S. Resolution of comorbidities and impact on longevity following bariatric and metabolic surgery. *Surg Clin North Am*. 2006; 96 (4): 717-732.
46. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, Adams KF, Calle EE, Smith SC et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity (Silver Spring)*. 2009; 17 (4): 796-802.
47. McCawley GM, Ferriss JS, Geffel D, Northup CJ, Modesitt SC. Cancer in obese women: potential protective impact of bariatric surgery. *J Am Col Surg*. 2009; 208 (6): 1093-1098.
48. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström D, Narbro K, Peltonen M, Wedel H et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (7): 653-662.
49. Hagman DK, Larson I, Kuzma JN, Cromer G, Makar K, Rubinow KB et al. The short-term and long-term effects of bariatric/metabolic surgery on subcutaneous adipose tissue inflammation in humans. *Metabolism*. 2017; 70: 12-22.