

# ¿PUEDEN LAS VITAMINAS Y MINERALES PREVENIR EL CÁNCER?

## INTRODUCCIÓN:

Los complejos multivitamínicos y los suplementos minerales son utilizados frecuentemente como suplementación en la dieta en los EEUU. De acuerdo con *The National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000*, el 35% de los adultos reconocen el uso en su vida diaria de suplementos vitamínicos. La mayoría de estas personas, los toman para asegurar un adecuado aporte nutricional y para prevenir o mitigar enfermedades (1).

El **estrés oxidativo** puede causar cáncer ya que afecta a la apoptosis. Además el estrés oxidativo daña el ADN, las proteínas y membranas celulares. Los antioxidantes son compuestos que pueden brindar protección contra el estrés oxidativo y pueden inhibir la carcinogénesis. La posibilidad de que la ingesta de suplementos antioxidantes pueda producir este efecto contra el cáncer ha atraído mucha atención en las últimas décadas. Los estudios de laboratorio y epidemiológicos sugieren un papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer (2). Un régimen dietético saludable debe proporcionar suficientes antioxidantes como la vitamina A, los carotenoides, la vitamina C, la vitamina E y el Selenio, pero las condiciones inflamatorias, el alcohol y tabaco pueden generar un desequilibrio a favor del estrés oxidativo y del riesgo de carcinogénesis.

La **vitamina A** es esencial para el crecimiento. Dado que el cáncer implica alteraciones en el tejido normal de crecimiento y diferenciación, fue una de las primeras vitaminas que se evaluó en relación con la carcinogénesis. Estudios posteriores indicaron que los efectos protectores sólo se observaron para la vitamina A dietética proveniente de fuentes vegetales (betacaroteno).

La **vitamina C** posee notorias propiedades antioxidantes con un posible potencial preventivo del cáncer que actúan como neutralizador de radicales libres y previene la formación de nitrosamina carcinogénica. Estos mecanismos pueden explicar que el consumo de frutas y verduras se asocie a un menor riesgo de cáncer.

La **vitamina E** actúa como neutralizador de radicales libres para prevenir la peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados y bloquear la formación de nitrosamina. La administración de vitamina E como suplemento puede aumentar la producción de anticuerpos humorales y puede generar capacidades de proliferación antitumoral, posiblemente al modular la expresión de genes.

El **Selenio**, un microelemento, también es importante para las defensas antioxidantes del cuerpo como un componente integral de las enzimas metaloproteicas. Es un componente de las selenoproteínas, las que poseen funciones enzimáticas importantes. La deficiencia de selenio está acompañada por la pérdida de la inmunocompetencia. Existe una relación inversa entre la ingesta de selenio y mortalidad por cáncer. En EEUU, las tasas de mortalidad por cáncer son significativamente mayores en las regiones de bajo consumo de selenio.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

Revisiones sistemáticas y metaanálisis en la biblioteca Cochrane y en la base de datos Pub Med, introduciendo la palabras claves: *prevention of cancer with vitamins*. Se establecieron los siguientes límites: publicaciones en los últimos 2 años, en inglés o español, ensayos clínicos, editoriales, metanálisis, guías clínicas, estudios controlados aleatorios y revisiones sistemáticas.

## **RESULTADOS:**

### **1) EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL.**

- En los países industrializados, varios factores dietéticos han sido involucrados en la creciente incidencia del cáncer colorrectal. Las pruebas experimentales y epidemiológicas han sido sugerentes pero no concluyentes sobre el papel protector de una alta ingesta de **calcio** dietético. La detección y tratamiento precoz puede tener algún efecto en la reducción de la mortalidad por cáncer de colon, pero la prevención primaria efectiva es el objetivo de salud pública más importante (3).
- Se ha sugerido que el calcio en la dieta es un agente quimioprotector contra el cáncer de colon; se cree que se une a los ácidos grasos y ácidos biliares en el colon, lo que inhibe la hiperproliferación inducida por las grasas de las células epiteliales del colon. El mecanismo puede estar mediado por la precipitación de surfactantes citotóxicos del colon, que inhibe de esta manera la citotoxicidad luminal. El calcio también ha demostrado que reduce la actividad críptica citocinética patológica, principalmente en pacientes con un alto riesgo familiar de cáncer colorrectal (4).
- En una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios de los efectos del calcio dietético sobre el desarrollo de cáncer de colon y pólipos adenomatosos en seres humanos, se incluyeron 1346 pacientes y se utilizaron dosis de suplementos elementales con calcio de 1200 mg/día para una duración media de 4 años y 2000 mg/día para 3 años (3). Se halló una reducción en el desarrollo de adenoma colorrectal recidivante, aunque se sugiere que los suplementos de calcio podrían contribuir moderadamente a la prevención de los pólipos adenomatosos colorrectales, éstas no son suficientes como para recomendar su uso generalizado. No existen pruebas de que dichos suplementos sean perjudiciales en dosis de hasta 2gr de calcio elemental al día.
- En un estudio donde se sometían a 11 pacientes a extirpación de pólipos adenomatosos (8 pacientes en el grupo control), aproximadamente el 50% de éstos se evaluaba histológicamente y el remanente se marcaba antes de la administración de carbonato cálcico (1500 mg) más 400 UI de vitamina D3 o placebo durante 6 meses. Al finalizar este plazo, los pólipos se extirpaban completamente y se sometía a estudio histológico e inmunohistoquímico. Se concluyó que la administración de calcio más vitamina D de manera quimiopreventiva, producía importantes cambios en el tejido adenomatoso que podía contribuir a reducir la formación de pólipos (4).
- En un ensayo controlado con placebo, aleatorio, doble ciego se incluyeron 36282 mujeres postmenopáusicas, donde 18176 recibieron 1000 mg de calcio elemental con 400 UI de vitamina D3 y 18106 recibieron placebo, durante una media de 7 años (5). Se concluyó que la suplementación diaria de calcio con vitamina D durante 7 años no tenía efecto sobre la incidencia de cáncer colorrectal entre las mujeres postmenopáusicas. La larga latencia asociada con el desarrollo de cáncer colorrectal, la larga duración de este estudio, puede haber contribuido a este nulo hallazgo, se necesitan nuevos estudios bien diseñados para confirmarlo.

### **2) EN LA PREVENCIÓN DE CÁNCERES DIGESTIVOS.**

- Se desconoce el papel del estrés oxidativo en la etiología de dos tipos histológicos de cáncer (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) del **esófago**. Los antioxidantes surgieron como factores protectores en los estudios de carcinoma esofágico de células escamosas. El estrés oxidativo desempeña un papel en el desarrollo de cáncer de esófago mediante la transformación maligna del esófago de Barrett. Existe una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer esofágico y **gástrico**. Entre

los posibles mecanismos mediante los cuales estos componentes pueden actuar se incluyen los efectos antioxidantes, la inhibición de la formación de nitrosamina y la dilución y ligación de los carcinógenos (fibra).

- Los posibles factores etiológicos para el cáncer de **páncreas** incluyen pancreatitis crónica, consumo de alcohol, tabaco, diabetes mellitus y otros trastornos médicos. La inflamación crónica, seguida por actividad fagocitaria crónica, una de las principales fuentes endógenas de radicales libres, se asocia con el cáncer de varios órganos. Los componentes dietéticos pueden ser protectores en casos de cánceres pancreáticos.
- La incidencia de **carcinoma hepatocelular** aumentó en las últimas décadas. La cirrosis es el principal factor de riesgo de cea. hepático independientemente la causa. Entre otros factores de riesgo se incluyen la edad avanzada y las aflatoxinas. El estrés oxidativo se ha documentado en pacientes con hepatitis, cirrosis y cáncer hepático. El daño viral o químico al hígado provoca daño oxidativo, por lo que produce radicales libres que pueden actuar como promotores tumorales o inhibir la apoptosis, lo que genera carcinoma hepatocelular. El hígado posee buenos mecanismos antioxidantes para combatir el estrés oxidativo, incluidos micronutrientes, como la vitamina E y la vitamina C, y algunas enzimas que metabolizan los metabolitos reactivos y las especies reactivas de oxígeno.
- El papel de los suplementos antioxidantes en la prevención de cánceres de **vías biliares** no se investigó lo suficiente.
- En un metaanálisis donde se incluyeron más de 170.000 pacientes en 14 ensayos que informaron de la incidencia de cánceres gastrointestinales después de la administración de suplementos antioxidantes, concluyeron que no existen pruebas convincentes de que los suplementos antioxidantes posean un efecto beneficioso sobre la incidencia de estos tipos de cánceres o sobre la mortalidad global, con la posible excepción del **selenio**. Este microelemento ha probado que puede presentar efectos beneficiosos sobre la incidencia del carcinoma hepatocelular y otros cánceres gastrointestinales (dosis de 50-228 µg diariamente durante 2 a 4 años). Aún así, los posibles efectos carcinogénicos del selenio deben dilucidarse y se necesitan ensayos clínicos aleatorios adicionales para confirmar o refutar su potencial para la prevención del cáncer (2).
- Los antioxidantes (betacaroteno, vitamina A, vitamina C o E) pueden incrementar la mortalidad global. Por lo tanto, no se pueden recomendar la utilización de suplementos antioxidantes como medida preventiva (2).

### **3) EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PRÓSTATA.**

- La vitamina E, betacaroteno, y la vitamina C son micronutrientes antioxidantes que protegen a las células del daño oxidativo en el que está envuelto la carcinogénesis del cáncer de próstata. En distintos estudios, se observó que la suplementación con vitamina E estaba asociado a una reducción del riesgo de cáncer de próstata entre fumadores y la suplementación con betacarotenos estaba también asociada a reducción de este tipo de cáncer, entre hombres con niveles basales de betacaroteno bajos en plasma (6). En un estudio se evaluó la asociación entre la toma de estos micronutrientes antioxidantes procedentes de la comida o de suplementos y el riesgo de cáncer de próstata entre hombres que se obtenían de estudios de screening de este tipo de cáncer. Fueron identificados 1338 casos de cáncer de próstata entre 29361 hombres durante 8 años de seguimiento. No se encontró asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y dieta o toma suplementaria de vitamina E, betacarotenos o vitamina C. De todos modos, entre los fumadores, se vio una disminución de riesgo de cáncer de próstata avanzado asociado con un incremento de dosis y duración de la suplementación con vitamina E (>400 UI). También la suplementación con betacarotenos (2000 µg/día)

entre los hombres con bajos niveles basales de éstos, se asoció con una reducción del riesgo de desarrollo de esta enfermedad (7).

- En una revisión sistemática sobre la utilización suplementos vitamínicos y el desarrollo de cáncer de próstata, no se encontró una prueba definitiva de su eficacia, se discute si pueden ejercer algún impacto en el curso del mismo o en su desarrollo. La dieta grasa parece tener una gran influencia sobre este tipo de cáncer, existe evidencia de que estos pacientes deberían mantener su peso no más del 10% por encima de su IMC ideal. Parece existir una correlación positiva entre el IMC y el riesgo de cáncer de próstata. El consumo de carne roja también ha demostrado un aumento del riesgo de este cáncer. El seguimiento de una dieta cardiosaludable, pobre en proteínas de origen animal, podría beneficiar a pacientes con alto riesgo de desarrollo de cáncer de próstata (8).
- La suplementación con vitaminas también debe ser tomada con precaución en términos de efectos secundarios de esta medicación, cuando miramos la historia del PC-SPES. En 2002, aproximadamente 10000 pacientes con cáncer de próstata utilizaron este suplemento, sin supervisión médica, desarrollaron efectos secundarios estrogénicos como la ginecomastia y también se detectaron casos de trombosis venosa profunda. En el PC-SPES se encontró al examinarlo, contaminación con dietilestilbestrol, etinilestradiol y warfarina entre otros. Fue retirado del mercado. Por todo ello, los médicos debemos tener cuidado con lo que nuestros pacientes están tomando, ya que estos suplementos pueden interferir con la absorción y eficacia de fármacos convencionales. Estudios muestran que la mayoría de los pacientes no informan a sus médicos de la toma de estos suplementos, por lo que es importante la reeducación en este sentido (9).

#### **4) EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN**

- El hábito tabáquico es el principal factor de riesgo para desarrollar cea. de pulmón, aún así, se cree que la dieta puede desempeñar un papel en la aparición de esta enfermedad. Mientras que existen artículos que indican que las vitaminas antioxidantes y los carotenoides pueden disminuir el riesgo de cáncer de pulmón, los resultados hasta la actualidad son ambiguos (10).
- En un estudio donde se examinó el efecto de la suplementación con diferentes combinaciones de vitaminas y minerales en la prevención de mortalidad por cáncer de pulmón entre 29584 adultos sanos de Linxian (China). Se asignó de forma aleatoria la toma de combinación de vitaminas/minerales y placebo durante 5,25 años. Las combinaciones examinadas en este estudio fueron: vitamina A, retinol y zinc, vitamina B, riboflavina y niacina, vitamina C y ascórbico, vitamina D, betacarotenos, alfa-tocoferol y selenio. No hubo diferencias significativas entre las tasas de mortalidad entre ambos grupos (11).
- Algunos ensayos, en los que el carcinoma de pulmón fue el resultado principal, se incrementaba la posibilidad de que los suplementos vitamínicos puedan presentar efectos adversos y propiedades cocarcinogénicas. La administración de suplementos de betacaroteno, se asoció a un mayor riesgo de carcinoma de pulmón, enfermedad cardiovascular y mortalidad total, cuando se probó la relación con placebo / ninguna intervención en los ensayos aleatorios (2).

#### **5) EN LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER Y ENFERMEDADES CRÓNICAS**

- En una revisión sistemática se realizó una síntesis de estudios sobre la eficacia y seguridad de los suplementos con vitaminas/minerales usados para profilaxis primaria de cáncer y enfermedades crónicas en la población general (1). En una población pobremente alimentada de China (Linxian), donde se combino la suplementación con betacaroteno, alfa-tocoferol y selenio, se vio una reducción en la incidencia y

mortalidad por cáncer gástrico en un 21% en mujeres y en un 7% en hombres. En un ensayo francés (SU.VI.MAX), combinaron suplementación con vitamina C, vitamina E, betacaroteno, selenio y zinc, se vio una reducción de un 31% de las tasas de cáncer en los hombres pero no en las mujeres. En los estudios Linxian y SU.VI.MAX, los tipos de vitaminas y minerales se solapan y las dosis utilizadas son similares. Esta dependencia del sexo en la eficacia del tratamiento puede ser atribuible al diferente status nutricional de las muestras estudiadas. La muestra de Linxian tiene en general un status nutricional más pobre y en el estudio francés, los hombres tienen un subóptimo estado antioxidante en comparación con las mujeres. Esta suplementación no tenía efectos significativos para enfermedad cardiovascular o cataratas, excepto la combinación de betacarotenos, selenio, alfa-tocoferol, retinol y Zn que se vio que reducían la mortalidad por ictus en un 29% en el estudio Linxian. También la combinación de Zn y antioxidantes se vio que elentecía la progresión de la degeneración macular senil en pacientes de alto riesgo. De todos modos, se concluyó según los datos obtenidos, que la evidencia era insuficiente para corroborar la presencia/ausencia de beneficios para el uso de multivitaminas/minerales para la prevención del cáncer y enfermedades crónicas (1).

- En un estudio internacional, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, donde se intentó evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina E a largo plazo, se incluyeron 9541 pacientes procedentes de 267 centros, de al menos 55 años con enfermedad vascular o diabetes mellitus y se siguieron durante 4 años. Se les administró 400 UI de vitamina E o placebo. Se concluyo que no había evidencia de reducción de las tasas de cáncer o eventos cardiovasculares mayores y que además se incrementaba el riesgo de fallo cardíaco entre los pacientes que recibían la vitamina E en su dieta (12).

## **CONCLUSIONES:**

1. Las vitaminas/minerales se han propuesto como elementos preventivos del cáncer, por su papel en contra del estrés oxidativo (1,2).
2. El calcio dietético está implicado en la reducción del desarrollo de adenomas colorrectales recidivantes y en la formación de pólipos (3, 4, 5).
3. Únicamente el Selenio, como antioxidante, se ha relacionado con la reducción del cáncer gastrointestinal (2).
4. En el cáncer de próstata, se observó reducción de las tasas de esta enfermedad entre los fumadores, con aporte de vitamina E tiempo y dosis dependiente y de betacarotenos en aquellos pacientes con niveles bajos en sangre previos. La dieta parece tener un papel crucial en el desarrollo de esta enfermedad (6, 7, 8).
5. En el cáncer de pulmón no se ha demostrado eficacia alguna de los antioxidantes (2, 10, 11).
6. En la prevención del cáncer en general y enfermedades crónicas, la administración de complejos multivitamínicos/minerales no ha demostrado reducción en las tasas de enfermedad. Se vieron diferencias significativas de incidencia en función del estado nutricional del paciente (1, 13, 14).
7. La suplementacion con vitaminas/minerales ha de ser tomada con precaución, en referencia a los posibles efectos secundarios (9, 2, 12, 13, 14).

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Han- Yao Huang, Benjamín Caballero, Stephanie Chang, et al. The efficacy and safety of multivitamin and mineral supplement use to prevent cancer and chronic disease in adults. *Ann. Intern. Med.* 2006; 145:372-385.
2. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Suplementos antioxidantes para la prevención de cánceres gastrointestinales (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane plus, 2007. Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en :[http:// www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The cochrane Library, 2007 Issue. Chichester, Uk: Jon Wiley & Sons, Ltd.)
3. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Suplementos dietéticos con calcio para la prevención del cáncer colorrectal y los pólipos adenomatosos. En: Biblioteca Cochrane plus, 2007. Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en :[http:// www.update-software.com](http://www.update-software.com). (Traducida de The cochrane Library, 2007 Issue. Chichester, Uk: Jon Wiley & Sons, Ltd.)
4. Meter R. Holt, Robert S. Bresalier, Chang K. Ma, et al. Calcium plus vitamina D alters preneoplastic features of colorectal adenomas and rectal mucosa. *Cancer* 2006; 106:287-96.
5. Jean Wactawski-W., Jean Morley K., Garnet L. Anderson, et al. Calcium plus vitamina D supplementation and risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354::684-96.
6. I-Min Lee, J. Michael G., Julie E. Buring. Vitamin E in the prevention of prostate cancer: where are we today?. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:225-26.
7. Victoria A Kirsh, Richard B. Hayes, Susan T. Maynes, et al. Supplemental and dietary vitamin E, B-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:245-54.
8. Vincent M. Santillo, Franklin C. Lowe. Role of vitamins, minerals and supplements in the prevention and management of prostate cancer. *Int Braz J Urol.* 2006; 32:3-12.
9. Kosty MP; PC-SPEs: hope or hype?. *J Clin Oncol.* 2004; 22:3657-9.
10. Ruano- Ravina A, Fuigueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des.* 2006; 12(5):599-612.
11. Kamangar F, Qiao YL, Yu B, et al. Lung cancer chemoprevention: a randomized, double-blind trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(8):1562-4
12. Eva Lonn, Jackie Bosch, Salim Yusuf, et al. Effects of long term vitamin E supplementation of cardiovascular events and cancer. *JAMA*, 2005;293: 1338-47.
13. Ross L Prentice. Clinicals trials and observational studies to assess the chronic disease benefits and risk of multivitamins-multimineral supplements. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(suppl): 308S-13S.
14. Kathleen Fairfield and Meir Stampfer. Vitamin and mineral supplements for cancer prevention: issues and evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(suppl): 289S-92S.

Lugo, 13 de junio del 2007.

Ana Pazos Ferro.

MIR 3 de Medicina Interna.

CH. Xeral – Calde de Lugo.