

EFICACIA DEL CONSUMO DE LICOPENOS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE CÁNCER DE PRÓSTATA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS

Juan Guillermo Cataño¹, Carlos Gustavo Trujillo², Juan Ignacio Caicedo², Alejandra Bravo-Balado², Daniela Robledo², Ángela Marcela Mariño-Álvarez², Adriana Pedraza², María Juliana Arcila¹ y Mauricio Plata².

¹Departamento de Urología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá D.C. Colombia.

²Departamento de Urología. Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá y Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Bogotá D.C. Colombia.

Resumen.- OBJETIVO: Evaluar la eficacia del consumo de licopenos en la prevención primaria de CaP.

MÉTODOS: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en marzo de 2015 y se revisaron artículos publicados entre 1990-2015. Se utilizaron los términos de búsqueda: prostate cancer, prostatic neoplasm, lycopene, prevention, efficacy and effectiveness (MeSH). Se revisaron artículos de investigación en humanos, en inglés y cuyo texto completo fuera accesible. Los tipos de estudio fueron: ensayos clínicos, cohortes y casos y controles. Se encontraron 343 artículos, de los cuales

se incluyeron 27 en la revisión sistemática. Después de que estos últimos fueron analizados en profundidad, se incluyeron 23 en el meta-análisis agrupando las razones de probabilidad (OR) y riesgos relativos (RR) de estudios de casos y controles y cohortes, respectivamente, y sus intervalos de confianza (IC 95%), utilizando modelos de efectos aleatorios con Review Manager 5.2.

RESULTADOS: De los 27 artículos incluidos en la revisión sistemática, 22 fueron de casos y controles y 5 de cohortes. Para los estudios de casos y controles, el total de pacientes con CaP involucrados fue de 13.999; el total de controles fue 22.028. Los estudios de cohortes contaron con un total de 187.417 participantes y se diagnosticó CaP en 8.619 de estos. El meta-análisis determinó una razón de probabilidad (OR) de CaP de 0,94 (IC 95% 0,89-1,00) y riesgo relativo (RR) de 0,90 (0,85-0,95) en relación al consumo de licopenos y/o tomates crudos o cocidos.

CONCLUSIONES: Aunque nuestro estudio encontró que existe una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta de licopenos y CaP, la magnitud de esta asociación es débil y proviene de estudios observacionales únicamente, lo cual no permite recomendar su uso como estándar de práctica clínica. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad que permitan esclarecer la evidencia actual.

CORRESPONDENCIA

Juan Guillermo Cataño MD
Departamento de Urología
Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá
Carrera 7 No. 118-09 Clínicas Urológicas
Fundación Santa Fe de Bogotá
11011 Bogotá D.C. (Colombia)

juan.catano@javeriana.edu.co

Aceptado para publicar: 8 de mayo 2017

Palabras clave: Cáncer de próstata. Eficacia. Licopenos. Prevención.

Summary.- *OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of lycopene intake in primary prevention of prostate cancer (PCa).*

METHODS: A systematic search of the literature was conducted in March 2015 and the articles published between the years 1990-2015 were reviewed. The following search terms were used: prostate cancer, prostatic neoplasm, lycopene, prevention, effectiveness and efficacy (MeSH). Publications including research in humans, written in English and whose texts were accessible were reviewed. The types of studies included were: clinical trials, cohort and case-control studies. We found 343 articles; of these, 27 were included in the systematic review. After the latter were rigorously analyzed, 23 were included in the meta-analysis using the pooled odds ratios (OR) and risk ratios (RR) of case-control and cohort studies, respectively, and their confidence intervals (95% CI), using random-effects models with Review Manager 5.2.

RESULTS: Out of the 27 articles included in the systematic review, 22 were case-control and 5 were cohort studies. For the case-control studies, the total number of patients with PCa was 13,999 and the total number of controls 22,028. Cohort studies included 187,417 patients and PCa was diagnosed in 8,619 of these. The meta-analysis determined an OR = 0.94 (IC 95% 0.89-1.00) and RR = 0.9 (IC 95% 0.85-0.95) of PCa related with lycopene and/or raw or cooked tomatoes intake.

CONCLUSIONS: Although our study found that there is a statistically significant inverse association between lycopene intake and PCa, the magnitude of this association is weak and comes solely from observational studies, which do not allow recommending its use as a standard of practice. High-quality randomized clinical trials are required to clarify current evidence.

Keywords: *Lycopene. Prostate cancer. Prevention. Effectiveness. Efficacy.*

INTRODUCCIÓN

El CaP es el tumor maligno más frecuente en hombres y la segunda causa de muerte por cáncer, únicamente superado por el cáncer de pulmón en los Estados Unidos y el cáncer de estómago en Colombia (1-3). Existen diferencias raciales y étnicas que determinan incidencias diferentes de acuerdo a la ubicación geográfica de los pacientes. Por ejemplo, es una enfermedad altamente frecuente en Norteamérica y Europa del Norte y menos frecuente en países asiáticos. No es clara la causa de estas diferencias y

múltiples estudios han sugerido que los factores ambientales y dietarios pueden tener un rol en la generación de estas diferencias (4-7).

El desarrollo del CaP involucra una serie de eventos tanto genéticos como epigenéticos que transforman el epitelio glandular normal en lesiones tumorales malignas. Entre estos eventos se encuentran alteraciones en los cromosomas 6q, 7q, 8p, 10q, 13q, 16q, 17q, y 18q, además de factores epigenéticos como la hipermetilación o hipometilación del DNA y la acetilación de histonas (8). Otros eventos no relacionados directamente con la genética pueden ser los procesos inflamatorios crónicos, las infecciones y la exposición a sustancias tóxicas ambientales (9).

La quimiopreención como estrategia para la reducción de riesgo es un campo de gran interés e impacto en la investigación, especialmente en los últimos años dado el advenimiento de ensayos clínicos que sugieren un beneficio de algunas terapias en este sentido. Se puede definir quimiopreención como el uso de un agente metabólicamente activo con el fin de interrumpir o retardar el inicio del proceso de carcinogénesis. Existen múltiples mecanismos sugeridos por medio del cual la quimiopreención ejerce su efecto, sin que ninguno haya sido comprobado. Entre estos se proponen la disminución a la exposición de los pro-carcinógenos ambientales y la interrupción de la activación metabólica de los mismos de forma endógena, como serían el bloqueo del metabolismo de poliaminas y el bloqueo de la formación de radicales libres de oxígeno (10).

La medicina complementaria se refiere a las prácticas que no están incluidas dentro del armamento alopático convencional y su práctica se ha incrementado en los últimos años, especialmente como estrategia de prevención primaria. Se calcula que cerca de un 27% de pacientes con diagnóstico de CaP usan algún tipo de terapia complementaria, como por ejemplo, el incremento en la ingesta alimentarios ricos en antioxidantes y suplementos vitamínicos (11,12).

Los carotenoides (pigmentos naturales) son una familia de aproximadamente 600 compuestos que son sintetizados por las plantas estando presentes de manera abundante en los frutos amarillos, anaranjados y rojos. El tomate es responsable del 85% del consumo de licopenos en la dieta y se ha visto en estudios in vitro que puede reducir el daño del DNA por el proceso oxidativo, pudiendo además inhibir la proliferación de líneas celulares tumorales al producir detención en la fase G0-G1 del ciclo celular. Por otro lado, el ácido retinoico, un metabolito de los licopenos es un inductor de la apoptosis celular,

que además inhibe el factor de crecimiento similar a la insulina y la interleucina 6, factores que han sido relacionados con la carcinogénesis (13,14).

Existe evidencia de la acción de los licopenos a nivel prostático. Los licopenos a una concentración fisiológica de 0,3 mmol/l inhiben el crecimiento in vitro de células humanas prostáticas no neoplásicas al producir una detención del ciclo celular. En el modelo animal en ratas Dunning, el suplemento con altas concentraciones de licopenos por 4 semanas genera un efecto en la producción y metabolismo de la 5-alfa reductasa, impactando en el crecimiento tisular (15). Este sustento biológico ha llevado al uso de los suplementos de licopenos en diferentes condiciones patológicas de la próstata, sin haberse demostrado su utilidad clínica.

Dada la falta de consenso respecto a la utilidad del uso de licopenos como estrategia para la prevención primaria del desarrollo de CaP y la popularización de su uso, es importante hacer esta revisión con el fin de aclarar las expectativas en relación a dicha práctica y fomentar el uso racional de los recursos en este sentido.

OBJETIVO

Determinar el efecto preventivo primario del consumo dietario de los licopenos como estrategia para reducir el riesgo del desarrollo de CaP a nivel individual.

MÉTODOS

Tipos de estudios, participantes y resultados principales

Los tipos de estudio considerados para su inclusión fueron: ensayos clínicos, estudios de cohortes y casos y controles. Se excluyeron resúmenes y presentaciones en congresos. Se revisaron publicaciones que se referían a investigación en humanos, cuyo idioma fuera inglés y cuyo texto completo fuera accesible.

El resultado principal a analizar en los participantes de los estudios considerados para inclusión fue el consumo de licopenos, medido de forma directa en suero o de forma indirecta a partir de entrevistas o cuestionarios auto-administrados que indagaban sobre el consumo de alimentos y micronutrientes en la dieta, específicamente los licopenos y los alimentos ricos en dicho compuesto, tales como los tomates y sus productos derivados.

Estrategia de búsqueda para identificar los estudios

Se realizó una búsqueda en dos fases, una inicial por un investigador y otra posterior de manera complementaria a la inicial por otro investigador.

Dos investigadores de forma independiente realizaron una búsqueda, tanto electrónica como manual, de la evidencia existente hasta marzo de 2015.

Búsqueda electrónica

Se llevó a cabo una búsqueda de la literatura que incluyó las bases de datos PubMed, EMBASE y LILACS, revisando artículos publicados entre los años 1990 y 2015. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *prostate cancer, prostatic neoplasm, lycopen, prevention, effectiveness y efficacy (MeSH)*.

Búsqueda en otras fuentes

Se revisaron las referencias de los artículos encontrados de forma manual, tratando de localizar investigación no encontrada por medio de la búsqueda electrónica.

Recolección de datos

Se encontraron 343 artículos relacionados (Figura 1); se excluyeron 6 por estar duplicados. De los 337 artículos restantes, de acuerdo a sus títulos,

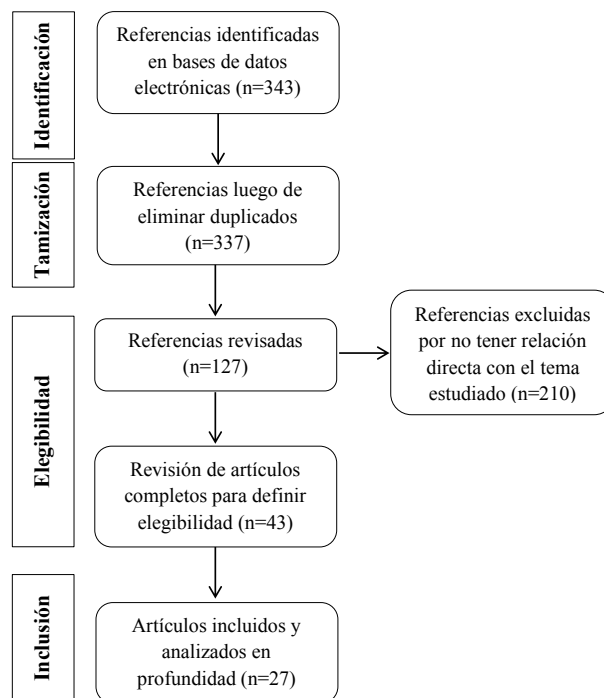


Figura 1. Diagrama de flujo de la búsqueda sistemática de la literatura.

se excluyeron 210 por no tener relación directa con el tema estudiado. Los resúmenes de los 127 artículos restantes se revisaron en detalle y fueron excluidos 83 por no cumplir requisitos mínimos de diseño requeridos. Finalmente se analizaron los textos completos de 43 publicaciones de manera individual por un grupo de 6 expertos, registrando sus observaciones en un formato electrónico previamente diseñado para este estudio que incluía dentro de los criterios de calificación la escala de Jadad para ensayos clínicos y la escala de Newcastle - Ottawa para estudios de casos y controles y de cohortes. Cada artículo fue analizado por al menos 2 expertos. Posteriormente, los acuerdos y las diferencias de los pares se discutieron con base en el artículo original y, mediante la metodología de consenso no formal, los investigadores definieron las 27 publicaciones relevantes para el análisis y las conclusiones de esta revisión. Los 16 artículos que se excluyeron no tenían como objetivo real la prevención primaria de CaP mediante el uso de licopenos y hacían referencia, por ejemplo, a la prevención de recaída bioquímica pos tratamiento con intención curativa.

Análisis estadístico

Para evaluar la eficacia del consumo de licopenos se analizaron los datos utilizando modelos de efectos aleatorios con Review Manager 5.2, incluyendo un análisis de heterogeneidad (I²) y gráfico de estimadores (forest plot). Se tomaron las razones de probabilidad (OR) provenientes de estudios de casos y controles y los riesgos relativos (RR) de estudios de cohortes, con sus respectivos intervalos de confianza, para medir el efecto de la ingesta de licopenos con el CaP. Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar si los datos agrupados pudieron verse afectados al excluir secuencialmente un estudio a la vez.

RESULTADOS

Descripción de los estudios

De los 27 artículos incluidos, 22 (16-37) fueron de casos y controles, siendo 3 de estos anidados, (Tabla I) y 5 (38-42) de cohortes (Tabla II). Para los estudios de casos y controles el total de pacientes con CaP involucrados fue de 13.999; el total de controles fue 22.028. Los estudios de cohortes contaron con un total de 187.417 participantes y se diagnosticó CaP en 8.619 de estos. En cuanto al lugar de realización, 14 fueron realizados en Estados Unidos, 3 en Canadá, 2 en Australia, 4 en países europeos y 4 en países asiáticos. En relación al método de recolección, 12 estudios utilizaron entrevistas realizadas por personal calificado, 14 utilizaron cuestionarios auto-

ministrados estructurados de frecuencia de ingesta de alimentos, de los cuales 5 tomaron niveles séricos de licopenos; un estudio utilizó esta última como única estrategia de recolección. La media de puntuación en la escala de calidad de Newcastle - Ottawa fue de 7,4 estrellas (rango 5-9), lo cual sugiere una calidad de los estudios razonable (Tabla III).

Resultados de la revisión

Dentro de los 27 artículos analizados rigurosamente, 7 estudios de casos y controles y 2 de cohortes encontraron que los licopenos, medidos directamente en suero o indirectamente a través de cuestionarios y entrevistas sobre el consumo de licopenos, tomates y productos derivados, podrían ser una herramienta útil y estadísticamente significativa para la prevención primaria de CaP.

Al realizar el meta-análisis de los datos con los estudios de casos y controles, excluyendo los estudios de Le Marchand et al. y Shahar et al. por falta de información para comparar estos datos con el resto, se encontró una heterogeneidad del 54%, por lo cual se realizó un análisis de sensibilidad y, al excluir los estudios de Jian et al. 2005 y Jian et al. 2007, se encontró una heterogeneidad del 4%, con OR=0,94 (IC 95% 0,89, 1,00, p=0,05) (Figura 2). En el meta-análisis de los estudios de cohortes se encontró un RR=0,9 (IC 95% 0,85 - 0,95, p=0,0003) (Figura 3).

Sesgos de los estudios incluidos

Los estudios incluidos para ser analizados en profundidad fueron únicamente estudios observacionales. Entre los sesgos a mencionar en este tipo de investigación destaca el del recuerdo o de memoria, altamente prevalente en los estudios de casos y controles. La mayoría de las referencias incluidas utilizó un método de recolección basado en cuestionarios de frecuencia de ingesta de alimentos, lo cual genera la posibilidad de olvido o dificultad a la hora de recordar de forma precisa y completa la ingesta de licopenos y alimentos con alto contenido de este micronutriente. El sesgo de selección es común para ambos tipos de estudios, aunque mucho más prevalente en los estudios de casos y controles; este tipo de sesgo impide extrapolar las conclusiones de estudios realizados con voluntarios pertenecientes a una población sin la exposición de interés, en este caso, la ingesta de licopenos. Por último, es importante mencionar el sesgo de confusión o mezcla de efectos, que ocurre cuando la medición del efecto de una exposición sobre un riesgo se modifica debido a la asociación de dicha exposición con otro factor que influye sobre el resultado que se pretende estudiar (43). Por ejemplo, en el estudio de McCann et

Tabla 1. Características de los estudios incluidos: Estudios de casos y controles.

Estudios y año de publicación	Lugar de realización - raza	Casos (n)	Edad (años)	Controles (n)	Edad (años)	Método de recolección	Variable	OR; IC 95%
Le Marchand et al. 1991	Hawái, EEUU- caucásica, asiática, filipina	452	N/E	899	N/E	Entrevista	Tomates <70 años >70 años	0,9 (p=0,4) ^a 1,1 (p=0,6) ^b
Nomura et al. 1997	Hawái, EEUU-ascendencia japonesa	142	62	142	62	Muestra de sangre	Licopenos	1,1 (0,5-2,2)
Meyer et al. 1997	Quebec, Canadá-N/E	215	>45	293	>45	Entrevista por nutricionista	Licopenos	1,7 (0,9-3,3)
Key et al. 1997	Reino Unido-N/E	328	68,1	326	68,1	Entrevista	Licopenos Tomates cocidos Tomates crudos	1,0 (0,7-1,5) 0,9 (0,5-1,4) 1,1 (0,6-1,6)
Villeneuve et al. 1999	Canadá - caucásica, negra, asiática, aborigen, india	1623	50-74	1623	50-74	Cuestionario	Tomates crudos	1,0 (0,7-1,3)
Jain et al. 1999	Canadá - N/E	617	69,8	636	69,9	Entrevista	Licopenos Tomates	1,0 (0,8-1,4) 0,6 (0,5-0,9)
Tzonou et al. 1999	Atenas, Grecia - N/E	320	71,1	246	70,4	Entrevista	Tomates cocidos	0,9 (0,8-1,0)
Cohen et al. 2000	EEUU - caucásica > afro-americana	628	40-64	602	40-64	Cuestionario	Licopenos Tomates cocidos Tomates crudos	0,9 (0,6-1,3) 0,9 (0,6-1,4) 1,2 (0,8-1,8)
Kolonel et al. 2000	EEUU y Canadá - caucásica, afro-americana, asiática	1619	≤84	1928	≤84	Cuestionario	Tomates cocidos Tomates crudos	1,1 (0,8-1,4) 0,9 (0,5-1,5)
Huang et al. 2003	Washington County, EEUU - caucásica > afro-americana	182; 142	54; 66	364; 284	54; 66	Cuestionario, muestra de sangre	Licopenos	0,8 (0,5-1,5); 0,8 (0,4-1,5)
Wu et al. 2004	EEUU - caucásica >> afro-americana, asiática	450	40-75	450	40-75	Cuestionario, muestra de sangre	Licopenos (total de n) ≥65 años	0,7 (0,4-1,1) 0,5 (0,2-1,0)
Hodge et al. 2004	Melbourne, Australia - caucásica	858	<70	905	<70	Entrevista	Licopenos Productos derivados de tomates	0,8 (0,6-1,2) 0,8 (0,6-1,0)
Bosetti et al. 2004	Italia - N/E	1294	66	1451	63	Cuestionario	Licopenos	0,9 (0,7-1,2)
Jian et al. 2005	Hangzhou, sudeste de China - Asiática	130	72	274	71	Entrevista	Licopenos	0,2 (0,1-0,4)
McCann et al. 2005	Nueva York, EEUU - N/E	433	N/E	538	N/E	Entrevista por enfermera entrenada	Licopenos	0,9 (0,5-1,4)
Jian et al. 2007	Hangzhou, Sudeste de China-asiática	130	72,7	274	71,4	Entrevista	Licopenos	0,2 (0,1-0,4)
Zhang et al. 2007	Arkansas, EEUU - caucásica, afro-americana	193	64,4	197	59,4	Entrevista, muestra de sangre	Licopenos	0,5 (0,2-0,9)
Pourmand et al. 2007	Irán - persa	130	70,6	75	65,7	Entrevista	Tomates y productos derivados	0,5 (0,1-2,1)
Peters et al. 2007	EEUU y Canadá - caucásica	692	55-74	844	55-74	Cuestionario, muestra de sangre	Licopenos	1,1 (0,8-1,6)

Tabla I. Características de los estudios incluidos: Estudios de casos y controles.

Estudios y año	Lugar de realización - raza	n	Edad (años)	CaP (n)	Seguimiento (años)	Muestra	Variable	RR, IC 95%
Kristal et al. 2010	EEUU y Canadá - caucásica, afro-americana, hispana, asiática	1703	63,6	7856	62,6	Cuestionario	Licopenos	1,3 (0,8-2,3) ^b
Shahar et al. 2011	Malaysia - asiática (malayo, chino, indio)	35	40-80	70	40-80	Entrevista	Licopenos Salsa de tomate	2,5 (1,0-6,3) ^c 7,4(1,2-47) ^c
Kristal et al. 2011	EEUU - caucásica, afro-americana, hispana, asiática	1683	63,6	1751	63,8	Cuestionario, muestra de sangre	Licopenos	1,2 (0,9-1,6) ^d

^aNo reportan intervalos de confianza para esta variable

^bPuntaje de Gleason = 8-10

^cA menor consumo por debajo del percentil 50 aumenta el riesgo de cáncer

^dPuntaje de Gleason = 7-10

al. (30) en el año 2005 los autores concluyen que los licopenos se asocian de forma estadísticamente significativa a una reducción en el riesgo de CaP; sin embargo al ajustar por la ingesta total de vegetales, variable que también estuvo asociada a la reducción de riesgo de CaP, la asociación entre licopenos y CaP deja de ser significativa.

Estudios excluidos

De los 16 estudios excluidos de la revisión sistemática, 6 eran estudios de casos y controles, 3 estudios de cohortes, 6 ensayos clínicos aleatorizados y 1 revisión narrativa. Estos fueron excluidos principalmente por ser estudios que no tenían como objetivo real determinar la asociación entre CaP y licopenos,

estudios que no pretendían estudiar la ingesta de licopenos como una estrategia de prevención primaria de CaP o por deficiencias metodológicas.

DISCUSIÓN

Dentro de los 9 estudios que encontraron una asociación inversa estadísticamente significativa entre el consumo de licopenos y CaP se pueden mencionar múltiples limitantes, lo cual disminuye su aplicabilidad en la práctica clínica.

Por ejemplo, Jain et al. (21) encontraron una asociación inversa y significativa entre mayor consumo de tomates y el riesgo de CaP. Sin embargo al

Tabla II. Características de los estudios incluidos: Estudios de cohortes.

Estudios y año de publicación	Lugar de realización - raza	n	Edad (años)	CaP (n)	Seguimiento (años)	Muestra	Variable	RR, IC 95%
Giovannucci et al. 1995	EEUU-caucásica	47894	40-75	812	6	Cuestionario	Licopenos Tomates	0,8 (0,6-1,0) 0,7 (0,6-0,9)
Schuurman et al. 2002	Holanda-N/E	58279	55-69	642	6,3	Cuestionario	Licopenos	1,0 ^a (0,7-1,3)
Kirsh et al. 2006	EEUU-caucásica >> afro-americana, asiática, hispana, nativa americana	29361	63,3	1338	4,2	Cuestionario	Licopenos Licopenos (procesado) Tomates	1,0 (0,8-1,1) 0,9 (0,8-1,1) 1,0 (0,8-1,2)
Ambrosini et al. 2008	Australia-N/E	1985	62,6	97	12,7	Cuestionario	Tomates cocidos Tomates crudos	0,7 (0,4-1,2) 1,0 (0,6-1,8)
Zu et al. 2014	EEUU- caucásica >> afroamericana	49898	40-75	5728	1986-2010 ^b	Cuestionario	Licopenos	0,9 ^c (0,8-0,9)

Razón de taza

No está especificado el tiempo medio de seguimiento; fueron seguidos con cuestionarios cada 4 años durante dicho periodo

^ahazard Ratio

evaluar por categoría de micronutrientes no se encontró diferencias relevantes para los licopenos. A pesar de que el tomate es la principal fuente de licopenos, la ausencia de asociación entre CaP y este último pone en tela de juicio la hipótesis planteada.

Asimismo, Tzonou et al. (22) encontraron que el consumo de tomates cocidos y, en menor grado, de tomates crudos estuvo asociado inversamente con el riesgo de CaP; sin embargo, los licopenos no fueron medidos directamente.

Por su parte, Wu et al. (26) encontraron una asociación inversa y estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de licopenos y el riesgo de CaP en hombres mayores de 65 años y en hombres sin antecedente familiar. Esto sugiere un efecto protector más importante en tumores esporádicos, sin ser claro cómo este micronutriente impacta en pacientes con historia familiar de CaP.

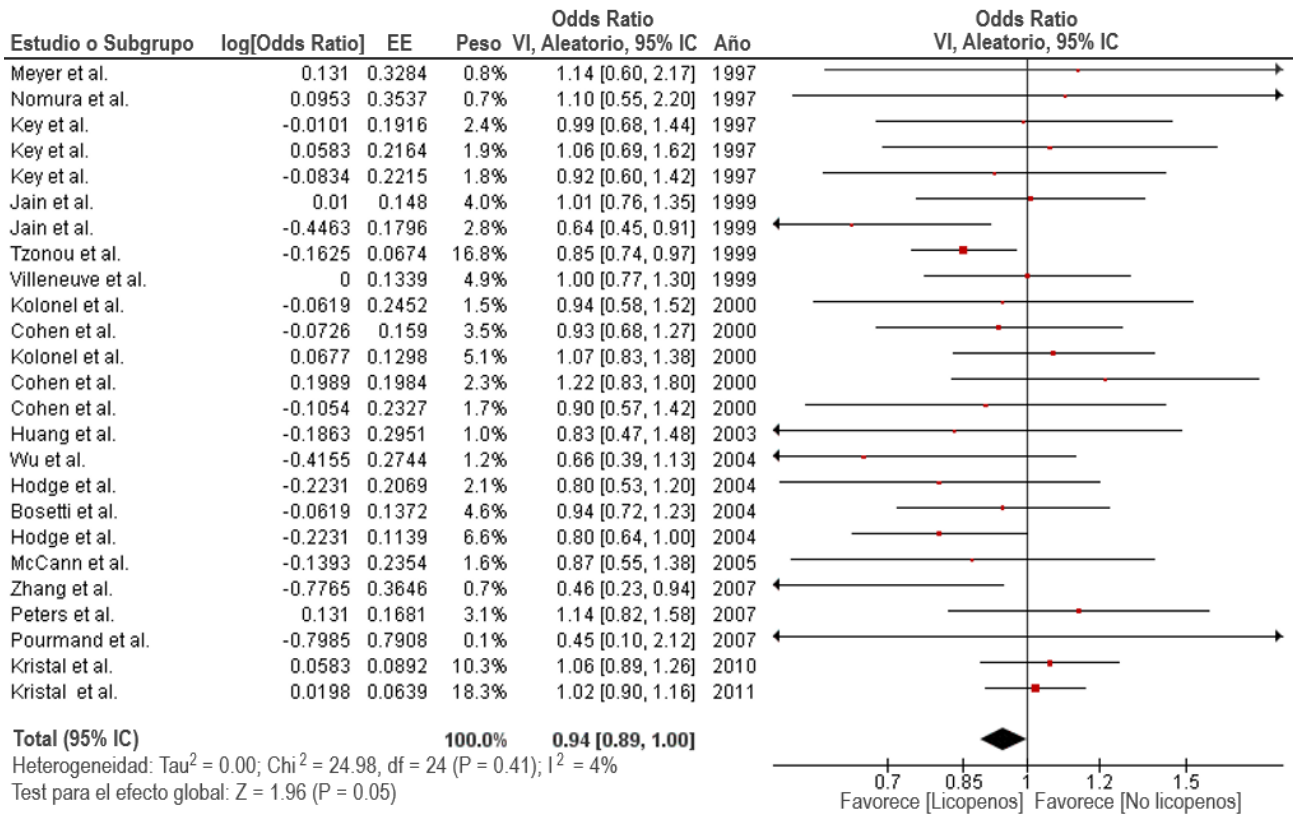
A su vez, Jian et al. (31) en el año 2007 reportaron que el consumo de té verde y de alimen-

Tabla III. Evaluación de la calidad con la escala Newcastle-Ottawa para estudios de cohortes y casos y controles.

Autor	Año	Indicadores de calidad de la escala Newcastle-Ottawa									Puntaje
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
Le Marchand et al. ^a	1991	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Giovannucci et al. ^b	1995	-	*	*	*	*	*	-	-	-	5
Nomura et al. ^a	1997	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Meyer et al. ^a	1997	*	*	-	*	*	*	-	*	*	7
Key et al. ^a	1997	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Villeneuve et al. ^a	1999	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Jain et al. ^a	1999	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Tzonou et al. ^a	1999	*	*	-	*	*	*	-	*	*	7
Cohen et al. ^a	2000	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Kolonel et al. ^a	2000	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Schuurman et al. ^b	2002	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Huang et al. ^a	2003	*	-	*	*	*	*	*	*	*	8
Wu et al. ^a	2004	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Hodge et al. ^a	2004	-	-	*	*	*	*	-	*	-	5
Bosetti et al. ^a	2004	-	*	-	*	*	*	-	*	*	6
Jian et al. ^a	2005	*	-	-	*	*	*	*	*	*	7
McCann et al. ^a	2005	*	*	*	-	*	*	*	*	-	7
Kirsh et al. ^b	2006	*	*	-	-	*	*	*	*	*	7
Jian et al. ^a	2007	-	*	-	*	*	*	-	*	-	5
Zhang et al. ^a	2007	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Pourmand et al. ^a	2007	*	*	-	*	*	*	-	*	-	6
Peters et al. ^a	2007	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Ambrosini et al. ^b	2008	*	*	*	*	*	*	*	*	*	9
Kristal et al. ^a	2010	*	*	*	*	*	*	-	*	*	8
Shahar et al. ^a	2011	-	*	*	*	*	*	*	*	-	7
Kristal et al. ^a	2011	*	*	*	*	*	*	*	*	-	8
Zu et al. ^b	2014	-	-	-	*	*	*	-	*	*	5

^a Estudios de casos y controles: 1: validación independiente de la definición de casos; 2: casos representan la población; 3: controles provienen de la comunidad; 4: controles no tienen historia de CaP; 5: se controló por edad; 6: se controló por variables adicionales; 7: evaluación de la exposición por historia clínica o entrevista a ciegas; 8: mismo método de evaluación para casos y controles; y 9: tasa de no respuesta igual en casos y controles.

^b Estudios de cohortes: 1: cohorte expuesta representa la población; 2: cohorte no expuesta proviene de la misma comunidad; 3: se comprueba exposición por historia clínica o entrevista estructurada; 4: resultado de interés no presente desde el inicio del estudio; 5: se controló por edad; 6: se controló por variables adicionales; 7: calidad de evaluación del resultado primario; 8: tiempo de seguimiento suficiente para que ocurra el resultado; y 9: se completó seguimiento en toda la cohorte.

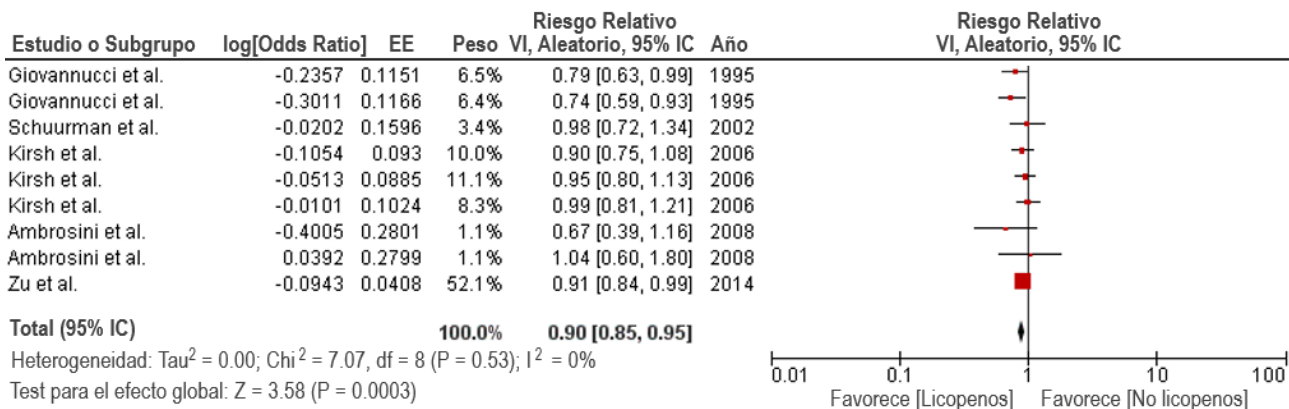


EE = error estándar; IC = intervalo de confianza

Figura 2. Gráfica de estimadores (forest plot) que muestra las razones de probabilidad (OR) e intervalos de confianza (95% IC) del CaP en relación al consumo de licopenos y/o tomates crudos o cocidos mediante estudios de casos y controles, de acuerdo a los quintiles más altos de consumo de licopenos (mediado a través de cuestionarios y entrevistas) y de concentración plasmática.

tos ricos en licopenos, de forma independiente y en conjunto, estaban asociados a una menor frecuencia de CaP. A pesar de que la asociación encontrada fue fuerte (OR 0,2 IC 95% 0,1-0,4) el estudio fue realizado únicamente en habitantes de la ciudad de

Hangzhou en el sudeste de China, lo cual, dada las características únicas raciales y la pequeña muestra utilizada (130 casos y 274 controles) impide extrapolar el resultado a otras poblaciones. Esto es similar a los resultados de Shahar et al. (36) en el año 2011



EE = error estándar; IC = intervalo de confianza

Figura 3. Gráfica de estimadores (forest plot) que muestra los riesgos relativos (RR) e intervalos de confianza (IC 95%) de CaP en relación a la ingesta de licopenos y/o tomates crudos o cocidos mediante estudios de cohortes, de acuerdo a los quintiles más altos de ingesta, medido a través de cuestionarios.

quienes encontraron que una ingesta de licopenos menor a 2.498 mcg/día duplicó el riesgo de CaP. Sin embargo, al igual que el ejemplo anterior, este se realizó en una pequeña población del área de Klang Valley en Malasia (35 casos y 70 controles).

Zhang et al. (32) midieron los niveles plasmáticos de varios carotenoides, incluyendo los licopenos. Al comparar los tres cuartiles superiores con aquellos en el cuartil inferior, y después de ajustar por edad, raza, IMC, nivel educativo y tabaquismo, se encontró que los pacientes que tenían una concentración plasmática de licopenos mayor de 513 ug/L tenían un 55% menor riesgo de desarrollar CaP que aquellos por debajo del cuartil inferior (140,5 ug/L).

Una de las limitantes importantes de este estudio fue la carencia de diversidad racial dado que más del 50% de los participantes eran afro-americanos. Además, se debe tener en cuenta que los carotenoides son transportados exclusivamente por lipoproteínas; por esta razón, la concentración plasmática de las mismas pueden influenciar la disponibilidad de los licopenos. Los autores del estudio no pudieron ajustar el modelo por dicha variable dada la falta de disponibilidad de muestra sanguínea, lo cual pudo representar un factor de confusión importante y repercutir en los resultados publicados.

Por último, Giovannucci et al. (38) determinaron que al ajustar por edad y consumo calórico total, la ingesta de tomates y productos derivados estuvieron relacionados con un menor riesgo de desarrollar CaP. A pesar de los resultados, el estudio tiene pobre calidad metodológica, incluyendo sesgo de selección.

Varios estudios secundarios han sido publicados en los últimos años con el objetivo de aclarar la hipótesis en cuestión. Una revisión sistemática y meta-análisis de dosis-respuesta publicado en el año 2015 por Wang et al. (44) midió el efecto de los carotenos y licopenos en el riesgo de CaP con 34 estudios elegibles (n=15891). Este estudio concluyó que el alfa-caroteno (RR 0,87, IC 95% 0,76–0,99) y los licopenos (ingesta: RR 0,86, IC 95% 0,75–0,98; niveles séricos: 0,81, IC 95% 0,69–0,96), pero no el beta-caroteno, tuvieron una asociación inversa con el riesgo de CaP. En el análisis de dosis-respuesta, CaP se redujo en un 2% por un incremento de 0,2 mg/día (IC 95% 0,96–0,99) en la ingesta de alfa-caroteno o 3% por el incremento de 1 mg/día (IC 95% 0,94–0,99) de licopenos en la dieta. También concluyeron que el alfa-caroteno y los licopenos no disminuyen el riesgo de

CaP avanzado. La asociación inversa entre licopenos y CaP estuvo altamente mediada por historia familiar de CaP. Con respecto a las concentraciones de carotenoides, una asociación inversa entre licopenos y riesgo de CaP estuvo mediada por nivel educativo, historia familiar, tabaquismo y actividad física. Los autores sugieren que los licopenos son los antioxidantes más eficientes, comparados con el beta-caroteno, alfa-caroteno y alfa-tocoferol. Sin embargo, al igual que la presente revisión, el artículo concluye que se necesita evidencia de ensayos clínicos para determinar el beneficio real de estos micronutrientes.

Otra revisión sistemática y meta-análisis del mismo año con 26 estudios (n=17.517) encontró un RR significativo al comparar la categoría de mayor vs menor consumo (RR 0,935, IC 95% 0,881 – 0,993), y una relación inversa y lineal entre el riesgo de CaP con cada aumento en 5 mg/día en la ingesta de licopenos (RR 0,979; IC 95% 0,962 – 0,996; p=0,017), tras excluir un estudio por su heterogeneidad. Además, encontraron una disminución del riesgo de CaP con un rango de concentración de licopenos en sangre entre 2,17 – 85 ug/dL. En esta revisión, los autores concluyen que, a pesar de estos resultados, se requiere estudios de mejor calidad que sustenten estas conclusiones (45).

CONCLUSIONES

Aunque nuestro estudio encontró una asociación inversa entre la ingesta de licopenos y CaP, la magnitud de esta asociación es débil y proviene de estudios observacionales únicamente, lo cual no permite recomendar su uso como estándar de práctica clínica. Se requieren ensayos clínicos aleatorizados de alta calidad que permitan esclarecer la evidencia actual.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio no contó con asistencia de fuentes externas.

**BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS
RECOMENDADAS (*lectura de interés y **
lectura fundamental)**

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan 1;65(1):5-29.
2. Ramos CP, Duarte RC. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social ; Instituto Nacional de Cancerología; 2015.
3. Moyad MA, Carroll PR. Lifestyle recommendations to prevent prostate cancer, part I: time to redirect our attention? *Urol Clin North Am.* 2004 May;31(2):289-300.
4. Donaldson MS. Nutrition and cancer: a review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr J.* 2004 Oct 20;3:19.
5. Spitz MR, Strom SS, Yamamura Y, Troncoso P, Babaian RJ, Scardino PT, et al. Epidemiologic determinants of clinically relevant prostate cancer. *Int J Cancer.* 2000 May 20;89(3):259-64.
6. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, Husain MM, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res.* 1999 May 1;59(9):2115-20.
7. Konishi N, Shimada K, Ishida E, Nakamura M. Molecular pathology of prostate cancer. *Pathol Int.* 2005 Sep 1;55(9):531-9.
8. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 2):S6-11; discussion S11-2.
9. Kakizoe T. Chemoprevention of cancer--focusing on clinical trials. *Jpn J Clin Oncol.* 2003 Sep;33(9):421-42.
10. Boon H, Westlake K, Stewart M, Gray R, Fleshner N, Gavin A, et al. Use of complementary/alternative medicine by men diagnosed with prostate cancer: prevalence and characteristics. *Urology.* 2003 Nov;62(5):849-53.
11. Wiygul JB, Evans BR, Peterson BL, Polascik TJ, Walther PJ, Robertson CN, et al. Supplement use among men with prostate cancer. *Urology.* 2005 Jul;66(1):161-6.
12. Matos HR, Capelozzi VL, Gomes OF, Mascio PD, Medeiros MH. Lycopene inhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys.* 2001 Dec 15;396(2):171-7.
13. Wertz K, Siler U, Goralczyk R. Lycopene: modes of action to promote prostate health. *Arch Biochem Biophys.* 2004 Oct 1;430(1):127-34.
14. Obermüller-Jevic UC, Olano-Martin E, Corbacho AM, Eiserich JP, Vliet A van der, Valacchi G, et al. Lycopene inhibits the Growth of Normal Human Prostate Epithelial Cells in Vitro. *J Nutr.* 2003 Nov 1;133(11):3356-60.
15. Siler U, Barella L, Spitzer V, Schnorr J, Lein M, Goralczyk R, et al. Lycopene and vitamin E interfere with autocrine/paracrine loops in the Dunning prostate cancer model. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2004 Jun;18(9):1019-21.
- **16. Le Marchand L, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR. Vegetable and fruit consumption in relation to prostate cancer risk in Hawaii: a reevaluation of the effect of dietary beta-carotene. *Am J Epidemiol.* 1991 Feb 1;133(3):215-9.
- **17. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Craft NE. Serum micronutrients and prostate cancer in Japanese Americans in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 1997 Jul;6(7):487-91.
- **18. Meyer F, Bairati I, Fradet Y, Moore L. Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer.* 1997;29(2):120-6.
- **19. Key TJ, Silcocks PB, Davey GK, Appleby PN, Bishop DT. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer.* 1997;76(5):678-87.
- **20. Villeneuve PJ, Johnson KC, Kreiger N, Mao Y. Risk factors for prostate cancer: results from the Canadian National Enhanced Cancer Surveillance System. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control CCC.* 1999 Oct;10(5):355-67.
- **21. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, Ghadirian P. Plant foods, antioxidants, and prostate cancer risk: findings from case-control studies in Canada. *Nutr Cancer.* 1999;34(2):173-84.
- **22. Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A. Diet and cancer of the prostate: a case-control study in Greece. *Int J Cancer J Int Cancer.* 1999 Mar 1;80(5):704-8.
- **23. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Jan 5;92(1):61-8.
- **24. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, Wu AH, Gallagher RP, Wilkens LR, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2000 Aug;9(8):795-804.
- **25. Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 15;157(4):335-44.
- **26. Wu K, Erdman JW, Schwartz SJ, Platz EA, Leitzmann M, Clinton SK, et al. Plasma and dietary carotenoids, and the risk of prostate cancer: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2004 Feb;13(2):260-9.
- **27. Hodge AM, English DR, McCredie MRE, Severi G, Boyle P, Hopper JL, et al. Foods, nutrients and prostate cancer. *Cancer Causes Control CCC.* 2004 Feb;15(1):11-20.
- **28. Bosetti C, Talamini R, Montella M, Negri E, Conti E, Franceschi S, et al. Retinol, carotenoids and the risk of prostate cancer: a case-control study from Italy. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2004 Nov 20;112(4):689-92.
- **29. Jian L, Du CJ, Lee AH, Binns CW. Do dietary lycopene and other carotenoids protect against prostate cancer? *Int J Cancer J Int Cancer.* 2005 Mar 1;113(6):1010-4.
- **30. McCann SE, Ambrosone CB, Moysich KB, Brasure J, Marshall JR, Freudenheim JL, et al. Intakes of selected nutrients, foods, and phytochemicals and prostate cancer risk in western New York. *Nutr Cancer.* 2005;53(1):33-41.

- **31. Jian L, Lee AH, Binns CW. Tea and lycopene protect against prostate cancer. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:453-7.
- **32. Zhang J, Dhakal I, Stone A, Ning B, Greene G, Lang NP, et al. Plasma carotenoids and prostate cancer: a population-based case-control study in Arkansas. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):46-53.
- **33. Pourmand G, Salem S, Mehraei A, Lotfi M, Amirzargar MA, Mazdak H, et al. The risk factors of prostate cancer: a multicentric case-control study in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2007 Sep;8(3):422-8.
- **34. Peters U, Leitzmann MF, Chatterjee N, Wang Y, Albanes D, Gelmann EP, et al. Serum lycopene, other carotenoids, and prostate cancer risk: a nested case-control study in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 May;16(5):962-8.
- **35. Kristal AR, Arnold KB, Neuhouser ML, Goodman P, Platz EA, Albanes D, et al. Diet, supplement use, and prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol*. 2010 Sep 1;172(5):566-77.
- **36. Shahar S, Shafurah S, Hasan Shaari NSA, Rajikan R, Rajab NF, Golkhalkhali B, et al. Roles of diet, lifetime physical activity and oxidative DNA damage in the occurrence of prostate cancer among men in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2011;12(3):605-11.
- **37. Kristal AR, Till C, Platz EA, Song X, King IB, Neuhouser ML, et al. Serum lycopene concentration and prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2011 Apr;20(4):638-46.
- **38. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995 Dec 6;87(23):1767-76.
- **39. Schuurman AG, Goldbohm RA, Brants HAM, van den Brandt PA. A prospective cohort study on intake of retinol, vitamins C and E, and carotenoids and prostate cancer risk (Netherlands). *Cancer Causes Control CCC*. 2002 Aug;13(6):573-82.
- **40. Kirsh VA, Mayne ST, Peters U, Chatterjee N, Leitzmann MF, Dixon LB, et al. A prospective study of lycopene and tomato product intake and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2006 Jan;15(1):92-8.
- **41. Ambrosini GL, de Klerk NH, Fritschi L, Mackerras D, Musk B. Fruit, vegetable, vitamin A intakes, and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2008;11(1):61-6.
- **42. Zu K, Mucci L, Rosner BA, Clinton SK, Loda M, Stampfer MJ, et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Feb;106(2):djt430.
43. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica. *Int J Morphol*. 2015 Sep;33(3):1156-64.
44. Wang Y, Cui R, Xiao Y, Fang J, Xu Q. Effect of Carotene and Lycopene on the Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies. *PLOS ONE*. 2015 Sep 15;10(9):e0137427.
45. Chen P, Zhang W, Wang X, Zhao K, Negi DS, Zhuo L, et al. Lycopene and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Aug;94(33):e1260.
46. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Cancer chemoprevention by dietary phytochemicals: Epidemiological evidence. *Maturitas*. 2016 Dec;94:13-9.
47. van Die MD, Bone KM, Emery J, Williams SG, Pirotta MV, Paller CJ. Phytotherapeutic interventions in the management of biochemically recurrent prostate cancer: a systematic review of randomised trials. *BJU Int*. 2016 Apr;117 Suppl 4:17-34.
48. Grainger EM, Schwartz SJ, Wang S, Unlu NZ, Boileau TW-M, Ferketich AK, et al. A combination of tomato and soy products for men with recurring prostate cancer and rising prostate specific antigen. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):145-54.
49. Vaishampayan U, Hussain M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, et al. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer*. 2007;59(1):1-7.