

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez»

El estrés oxidativo y los antioxidantes en la prevención del cáncer

Oxidative stress and antioxidants in cancer prevention

Bárbara E. García Triana^I, Alberto Saldaña Bernabeu^{II}, Leticia Saldaña García^{III}

^IDoctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Bioquímica Clínica. Profesora Titular. Investigadora Auxiliar. Facultad de Estomatología «Raúl González Sánchez». barbara.garcia@infomed.sld.cu

^{II}Doctor en Ciencias Médicas. Especialista Segundo Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Titular. Universidad de Ciencias Médicas de las FAR.

^{III}Estudiante Segundo año Medicina. Policlínico Docente «26 de Julio», ICBP «Victoria de Girón».

RESUMEN

Introducción: el estrés oxidativo participa en la carcinogénesis; por ello, se ha considerado como estrategia para la prevención del cáncer el reforzamiento de los mecanismos celulares de defensa antioxidante.

Objetivo: evaluar el papel del estrés oxidativo en el proceso de carcinogénesis, así como la utilidad y modalidades de uso de los antioxidantes en su prevención.

Métodos: se realizó un trabajo de revisión bibliográfica a través de la consulta de Google, LILACS, PubMed y Hinari. Se seleccionaron artículos de revisión sobre el tema, de los últimos 5 años, así como revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados que evalúan la utilización de suplementos de antioxidantes sintéticos en la prevención del cáncer.

Desarrollo: se abordan los mecanismos carcinogénicos de las especies reactivas del oxígeno y se discuten los beneficios y amenazas del uso preventivo de suplementos de antioxidantes. También se analiza el posible impacto en el control del estrés oxidativo, la aplicación de las recomendaciones plasmadas en la

Estrategia Global sobre la Dieta, la Actividad Física y la Salud de la Organización Mundial de la Salud. Finalmente, se enfatiza en los mecanismos anticarcinogénicos de diferentes fitoquímicos.

Conclusiones: la promoción de hábitos saludables que evita la generación de las especies reactivas del oxígeno, unido a la ingestión de antioxidantes como componentes de la dieta, pueden conducir al equilibrio apropiado oxidantes/antioxidantes y consecuentemente a la prevención del cáncer.

Palabras clave: cáncer, carcinogénesis, estrés oxidativo, especies reactivas del oxígeno, antioxidantes.

ABSTRACT

Introduction: oxidative stress is involved in carcinogenesis. Consequently, the reinforcement of cellular defensive antioxidant mechanisms has been considered as strategy for cancer prevention.

Objective: to evaluate the role of oxidative stress in the carcinogenesis process as well as the utility and modalities of the use of antioxidants in cancer prevention.

Methods: a review was performed through the consultation of Google, LILACS, PubMed and Hinari. Review articles published in the last five years, systematic reviews and meta-analysis about the evaluation of antioxidants for cancer prevention were selected.

Results: the carcinogenic mechanisms of oxygen reactive species, and the benefits and threats of antioxidant supplementation are discussed. Finally, the possible impact on oxidative stress control, of implementation of the WHO Global Strategy on Diet Physical Activity and Health is analyzed, empathizing in the anticarcinogenic mechanisms of different phytochemicals.

Conclusions: the promotion of healthy habits which avoid the generation of oxygen reactive species, together with the intake of antioxidants as dietary components could lead to the appropriate balance oxidants/antioxidants and consequently to cancer prevention.

Key words: cancer, carcinogenesis, oxidative stress, oxygen reactive species, antioxidants.

INTRODUCCIÓN

El oxígeno se acumuló en la atmósfera terrestre de forma significativa hace 2 500 millones de años, lo que posibilitó el desarrollo de la vida aeróbica en nuestro planeta. La utilización del oxígeno en la respiración celular permite obtener una cantidad de energía mucho mayor que la que proporciona la vía anaeróbica. Sin embargo, la utilización del oxígeno por las células genera metabolitos tóxicos, denominados Especies Reactivas del Oxígeno (ERO), lo cual requirió el desarrollo de mecanismos antioxidantes. Cuando la generación de ERO supera la capacidad de estos mecanismos de defensa, se desarrolla el estrés oxidativo (EO), caracterizado por el incremento de estas especies potencialmente dañinas para las biomoléculas, lo que lo involucra en diversas enfermedades. Dentro de ellas se encuentra el

cáncer, ubicado dentro de las primeras causas de muerte en Cuba y el mundo, y para cuyo enfrentamiento, la prevención continúa siendo prioritaria.¹⁻⁶

Las evidencias de participación del estrés oxidativo en la carcinogénesis han conducido a la hipótesis de que los suplementos de antioxidantes pueden ser útiles en su prevención. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos han mostrado resultados contradictorios y en ocasiones alarmantes, lo que ha creado dudas acerca de los mecanismos propuestos para la participación del estrés oxidativo en la carcinogénesis. Así, muchas investigaciones se han dirigido al estudio de la posible

acción antioxidante de los componentes responsables del efecto preventivo de la ingestión de frutas y vegetales en la dieta. Estos elementos motivaron la presente revisión de la literatura, con el objetivo de evaluar el papel del estrés oxidativo en el proceso de carcinogénesis, así como la utilidad y modalidades del uso de los antioxidantes en su prevención.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura a través de la utilización de Google como motor de búsqueda, el directorio LILACS y la consulta de las bases de datos PubMed y Hinari. Se localizaron artículos de revisión sobre el tema de los últimos 5 años, así como las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados sobre la evaluación de la utilización de suplementos de antioxidantes en la prevención del cáncer.

DESARROLLO

Especies reactivas del oxígeno y estrés oxidativo

Las especies reactivas del oxígeno son metabolitos parcialmente reducidos derivados del oxígeno. Son moléculas muy inestables, lo que les da una vida media extremadamente corta y la capacidad de reaccionar con todas las moléculas de importancia biológica. Dentro de las más importantes ERO se encuentran el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el radical hidroxilo ($\cdot OH$) y el radical peroxinitrito.¹⁻⁴

Las ERO se generan en el organismo a partir de fuentes endógenas y exógenas. Una fuente endógena muy importante es la cadena transportadora de electrones, a nivel de los complejos I y III fundamentalmente (se cree que de 1-2% de los electrones transportados genera radical superóxido, aunque esta cifra es objeto de debate). Otra fuente endógena es la defensa antimicrobiana; macrófagos y leucocitos polimorfonucleares liberan estas sustancias, que contribuyen a la eliminación de los microorganismos. El descubrimiento de esto demostró, por primera vez, que estas especies además de ser potencialmente dañinas, podían desempeñar funciones fisiológicas importantes en los organismos vivos. También la vía metabólica de síntesis de eicosanoides, importantes mediadores inflamatorios, puede liberar ERO. Por otra lado, las fuentes exógenas incluyen radiaciones (como las ultravioletas que pueden ocasionar cáncer de la piel, dermatitis y envejecimiento), tóxicos que ingresan al organismo por dieta o inhalación (humo del tabaco, contaminación ambiental), medicamentos, etcétera.^{1-4,7}

Por lo tanto, las ERO ingresan o se generan en el organismo por muy diversas vías. La evolución de mecanismos de defensa antioxidante ha posibilitado a los organismos aeróbicos contrarrestarlas. Estos mecanismos incluyen: barreras fisiológicas que confrontan el oxígeno durante su transporte desde el aire hasta las células; enzimas que pueden eliminar las ERO generadas (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa-glutatión reductasa, peroxiredoxinas) o reparar el daño oxidativo; sistemas transportadores de metales que impiden su circulación en forma libre y participación en la generación de ERO (transferrina, hemoglobina, haptoglobina y ceruloplasmina) y compuestos antioxidantes como las vitaminas A, E y C, la coenzima Q10, entre otros.^{1-4,7}

De esta manera, existe un equilibrio entre la generación de ERO en el organismo y los mecanismos de defensa antioxidante. Si el equilibrio se rompe a favor de la generación de ERO, se instaura el estado denominado «estrés oxidativo». La alta generación de ERO que caracteriza a este estado, ocasiona daño oxidativo a todas las moléculas de importancia biológica. El daño a las proteínas genera proteínas oxidadas y el daño a los lípidos origina lipoperóxidos y otros compuestos radicálicos. El ácido desoxirribonucleico (ADN) también puede ser atacado por estos metabolitos tóxicos.¹⁻⁷

Daño oxidativo al ADN y carcinogénesis

El daño al ADN se considera el suceso crucial en la carcinogénesis. Se han reportado al menos 100 diferentes tipos de lesiones oxidativas al ADN. El ataque oxidante a esta molécula puede ocurrir a nivel de las bases nitrogenadas o el azúcar fundamentalmente. El daño a las bases nitrogenadas origina modificaciones de bases, tales como la 8-hidroxi,2'-desoxiguanosina (modificación altamente mutagénica), el timidín glicol y la 8-hidroxi-citosina. Por otra parte, el daño oxidativo al azúcar produce la pérdida de la base nitrogenada, lo cual genera sitiosapurínicos o apirimidínicos (sitios AP) que promueve la ruptura de una cadena o de las dos cadenas del ADN, esto a su vez provoca inestabilidad genética. También pueden generarse entrecruzamientos de las cadenas de ADN. De esta forma, el estrés oxidativo es una causa significativa de daño al ADN que provoca mutaciones e inestabilidad genética, ambos implicados en la carcinogénesis.^{4,8,9}

En relación con las mutaciones, estas pueden producirse en el próximo ciclo de replicación del ADN, por fallos en los mecanismos de reparación del daño oxidativo, encargados del mantenimiento de la integridad de esta molécula. Si las mutaciones ocurren en genes críticos en el desarrollo del cáncer en células germinales, pueden dar lugar a un incremento del riesgo de cáncer en la descendencia. Por otra parte, si las mutaciones afectan estos genes críticos en células somáticas pueden originar el cáncer. Los genes críticos para el cáncer son fundamentalmente aquellos que regulan la expresión o codifican a proto-oncogenes y genes supresores del tumor. Los proto-oncogenes están presentes en el ADN de las células normales, pero las mutaciones pueden originar su activación y conversión en oncogenes, los cuales estimulan la proliferación celular. El carácter dominante de estos genes provoca que la mutación en solo uno de los alelos puede conducir al cáncer. Por otra parte, las mutaciones que inhiben la expresión o afectan la estructura y función de genes supresores del tumor, también pueden conducir a la proliferación celular incontrolada. El carácter recesivo de estos genes hace que se requieran mutaciones graduales en ambos alelos, para que se altere la proliferación celular.^{8,9}

Los estudios de laboratorio y en animales, brindan evidencias que vinculan al estrés oxidativo con la carcinogénesis:^{4,10,11}

- El mecanismo de acción de muchos carcinógenos involucra al daño oxidativo. Este es el caso de los carcinógenos químicos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el benceno, etcétera, y de carcinógenos físicos como las radiaciones.
- Los oxidantes han sido implicados en cada una de las tres primeras etapas del proceso de carcinogénesis (inducción, promoción y progresión).
- Los antioxidantes pueden bloquear estas etapas. El antioxidante N-acetil cisteína puede bloquear el efecto de incremento de estrés oxidativo y cáncer inducido por deficiencia del gen p53, quien codifica a un supresor tumoral implicado también en la modulación de ERO in vivo.
- La deficiencia de genes que codifican enzimas antioxidantes incrementa el riesgo de cáncer. Ratones deficientes de peroxiredoxina 1 sufren incremento del daño oxidativo y la incidencia de cáncer.

Suplementos de antioxidantes en la prevención del cáncer

Las evidencias de participación del estrés oxidativo en la carcinogénesis y su desactivación por los antioxidantes, han impulsado estudios bajo la hipótesis de que diferentes antioxidantes pueden ser administrados como suplementos para la prevención de diversos tipos de cáncer. Gran cantidad de estudios han sido publicados en este campo. Dentro de los antioxidantes evaluados se encuentran las vitaminas antioxidantes A, E y C, la coenzima Q10, los flavonoides, carotenos y carotenoides. A continuación se discuten los resultados más relevantes de algunas de las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados.¹²⁻¹⁹

Una revisión sistemática publicada en 2003 rechaza la hipótesis de que los suplementos de Vitaminas C ó E, o la coenzima Q10, ayuden en general a prevenir o tratar el cáncer. Se concluyó que los hallazgos aislados de algún beneficio requerían confirmación.¹² Un resultado positivo se publicó en 2007, cuando un meta-análisis concluyó que la ingestión de antioxidantes puede ser protectora contra el adenocarcinoma de esófago.¹³ Sin embargo, en ese año, un artículo concluyó de forma inquietante que el uso de suplementos de beta caroteno, Vitamina A y Vitamina E para la prevención del cáncer, podía incrementar la mortalidad, mientras que la influencia potencial de la Vitamina C y el selenio sobre la mortalidad requerían más estudios.¹⁴

En 2008, una revisión sistemática y meta-análisis concluyó también con una alarmante observación: la suplementación con beta caroteno parece incrementar la incidencia de cáncer y la mortalidad en los fumadores, mientras que la Vitamina E no tiene efecto protector. También concluyeron que los suplementos de selenio podrían tener efecto anticarcinogénico en el hombre, pero esto requería ser comprobado.¹⁵ Sin embargo, el ensayo clínico sobre prevención del cáncer por selenio y Vitamina E (SELECT, por sus siglas en inglés), concluyó que, administrados por vía oral de forma independiente o combinada, en las dosis y formulaciones utilizadas (200 microg/día de L-selenometionina y 400 UI/día de rac-alfa-tocoferil acetato), no previno el cáncer de próstata en una población de hombres relativamente sanos. Es más, el ensayo encontró un incremento no estadísticamente significativo del riesgo de cáncer de próstata en el grupo Vitamina E ($p=0,06$) y de Diabetes mellitus tipo 2 en el grupo selenio ($p=0,06$), lo que se consideró como posibles efectos adversos y provocó la terminación temprana del ensayo.¹⁶

Otros estudios, publicados en 2009, confirmaron los hallazgos negativos. Por ejemplo, se reportó que los suplementos de Vitamina C, Vitamina E o beta caroteno no confieren beneficios en la disminución de la incidencia total de cáncer o su mortalidad.¹⁷ Tampoco se pudo reducir el riesgo de cáncer de próstata por

suplementos de Vitamina E ó C.¹⁸ Es más, una revisión sistemática, publicada en 2012, concluyó que no hay evidencia para recomendar suplementos de vitaminas A, C, E o selenio, individualmente o de formas combinadas para la prevención del cáncer de pulmón y la disminución de la mortalidad por este tipo de cáncer en personas sanas. Por otra parte, se obtuvo alguna evidencia de que el uso de suplementos de beta-caroteno podría asociarse con un pequeño incremento de la incidencia y mortalidad por cáncer en fumadores o personas expuestas a asbestos.¹⁹

A la luz de estos y otros hallazgos similares, algunos autores plantean que debido a las importantes funciones que desempeñan las especies reactivas del oxígeno, quizás la inhibición del estrés oxidativo no sea tan beneficiosa como se cree, sino que por el contrario puede resultar dañina. En este sentido, se ha definido un estado denominado «estrés antioxidativo», especialmente aplicable al caso de sobreconsumo de suplementos antioxidantes sintéticos, lo cual también requiere confirmación.²⁰⁻²⁴

Antioxidantes en la dieta

A la luz de estos resultados, se considera que lo más recomendable en el control del estrés oxidativo por reforzamiento de los sistemas antioxidantes para la prevención del cáncer, es incrementar el consumo de frutas y vegetales en la dieta, lo cual se ha asociado con una reducción del riesgo de enfermedades crónicas. Esto fue reafirmado por la Sociedad Americana contra el Cáncer (American Cancer Society) que concluyó que para reducir el riesgo de cáncer, la mejor recomendación es obtener los antioxidantes a través de fuentes alimenticias y no por suplementos sintéticos.²⁵⁻²⁷

En mayo de 2004, la 57ma. Asamblea de Salud Mundial apoyó la Estrategia Global sobre la Dieta, la Actividad Física y la Salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La estrategia se desarrolló a través de amplias series de consultas en respuesta a un pedido de los Estados miembros, en la Asamblea de Salud Mundial de 2002. En relación con la dieta, la estrategia promueve el incremento del consumo de frutas y vegetales, leguminosas, granos enteros y nueces. Se recomendó el consumo como mínimo de 400g de frutas y vegetales al día para la prevención de enfermedades crónicas como el cáncer, entre otras (enfermedades cardiovasculares, diabetes y obesidad). Un reporte de expertos de la OMS y la Organización para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés) sobre la dieta, la nutrición y la prevención de enfermedades crónicas, establece las metas para la nutrición poblacional y también recomendó un mínimo de 400g de frutas y vegetales.²⁸⁻²⁹

Una revisión internacional de alto nivel acerca del consumo de frutas y vegetales y el riesgo de cáncer, coordinada por la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), concluyó que el consumo de frutas y vegetales puede disminuir el riesgo de cáncer, particularmente los del tracto gastrointestinal. La IARC estimó que la fracción de cáncer prevenible, debido al bajo consumo de frutas y vegetales se ubica mundialmente en el rango de 5-12 % y hasta 20-30% para los cánceres del tracto gastrointestinal superior.²⁸

Fitoquímicos con propiedades antioxidantes y efecto preventivo contra el cáncer

A pesar de reconocerse que las frutas y vegetales contienen numerosos componentes con poder antioxidante, se hace difícil demostrar que estos son los responsables del poder anticancerígeno. Las evidencias del efecto beneficioso de los

antioxidantes frecuentemente se han obtenido con antioxidantes sintéticos, mientras que en las frutas y vegetales hay una mezcla compleja de antioxidantes y otros macro y micronutrientes potencialmente beneficiosos, los cuales pueden funcionar con diferentes cinéticas y dinámicas.³⁰

A continuación se presentan los mecanismos anticarcinogénicos de algunos fitoquímicos como ejemplos. Así, la epigallocatequina galato (polifenol antioxidante presente en el té verde), tiene acción inhibitoria de la invasión tumoral, la metástasis y la angiogénesis; mientras la curcumina (componente de la planta *Curcuma longa*, especia de uso común en la India) y el resveratrol (polifenol presente en uvas rojas, cacahuete y bayas) pueden inhibir enzimas inflamatorias como la ciclooxigenasa, responsable de la síntesis de eicosanoides (vía reconocida como fuente de ERO) y la actividad de factores de transcripción. La curcumina, además, es capaz de incrementar la expresión de enzimas antioxidantes como la glutatión-S-transferasas, la glutatión reductasa y la catalasa en hígado, intestino delgado y riñón. Otro compuesto presente en la col (indol-3-carbinol) tiene efecto inhibitorio de la activación metabólica de carcinógenos, mientras la genisteína de la soya, tiene efecto inhibitorio de las acciones estrogénicas implicadas en el cáncer.^{24,26,31}

Otro importante blanco para la quimioprevención lo constituye la regulación del ciclo celular. Al parecer, de manera colectiva, los agentes dietéticos son reguladores importantes de la proliferación celular y moduladores específicos de proteínas asociadas al ciclo celular. Agentes dietéticos con poder antioxidante identificados en frutas y vegetales, como los mencionados curcumina, epigallocatequina galato, genisteína, además de la apigenina (flavonoide abundante en frutas y vegetales, particularmente apio y perejil), pueden controlar la regulación de la progresión del ciclo celular en células cancerosas y pueden tener la capacidad de inhibir la progresión del cáncer en muchos órganos.³²

Así, las propiedades quimiopreventivas de los fitoquímicos se relacionan con su capacidad para bloquear la progresión de microtumores latentes, a través de acciones inhibitorias directas sobre las células tumorales (reducción del daño al ADN y citotoxicidad contra células tumorales) o por efectos sobre el microambiente tumoral (propiedades antiangiogénicas y efectos antiinflamatorios).³²

Aunque existen numerosas evidencias de la participación de la capacidad antioxidante de los fitoquímicos en estos efectos que median su posible poder quimiopreventivo contra el cáncer, queda aún mucha luz por verter en este campo.

CONCLUSIONES

La promoción de hábitos saludables que eviten la generación de las especies reactivas del oxígeno, unido a la ingestión de antioxidantes como componentes de la dieta, pueden conducir al equilibrio apropiado oxidantes/antioxidantes y consecuentemente a la prevención del cáncer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Triana BE, Saldaña Bernabeu A, García Piñeiro JC, Soto Febles C. El estrés oxidativo en los efectos sistémicos de la enfermedad periodontal inflamatoria. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2002; 21(3):194-6.
2. García Triana BE, Peña Pino R de la, Rodríguez V, Saldaña Bernabeu A, García Piñeiro JC. Efecto del Vimang sobre la actividad sérica de enzimas antioxidantes en la periodontitis experimental. *Rev Habanera de Ciencias Médicas.* 2005; 24(3).
3. Saldaña Bernabeu A, García Triana BE, Enamorado A, García Piñeiro JC. El estrés oxidativo en la insuficiencia renal crónica. *Rev Cubana Invest Biomed.* 2004; 23(2):118-20.
4. Miwa S, Muller FL, Beckman KB. The basics of oxidative biochemistry. In: Miwa S, Muller FL, Beckman KB, editors. *Oxidative Stress in Aging: From Model Systems to Human Diseases.* Totowa, NJ: Humana Press; 2008, p.11-37.
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 March/April; 61(2):69-90.
6. Domínguez Alonso E, Seuc Jo AH, Galán Y. La carga de enfermedad por cáncer en Cuba en el período 1990-2002. *Rev Panam Salud Pública [serial en Internet].* 2009 Nov [consultado 2012 Mar 16]; 26(5):412-418. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892009001100005&lng=en
7. Núñez Sellés AJ. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidantes: retos y oportunidades. *Rev Cubana Salud Pública.* 2011; 37(supl.5).
8. Brambilla D, Mancuso C, Scuderi MR, Bosco P, Cantarella G, Lempereur L, et. al. The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutr J.* 2008; 7: 29.
9. Bruce A, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell.* Fourth Ed. Garland Science; 2002.
10. Tung EW, Philbrook NA, Macdonald KD, Winn LM. DNA double-strand breaks and DNA recombination in benzene metabolite-induced genotoxicity. *Toxicol Sci.* 2012 Apr; 126(2):569-77.
11. Hart C, Cohen R, Norwood M, Stebbing J. The emerging harm of antioxidants in carcinogenesis. *Future Oncol.* 2012 May; 8(5):535-48.
12. Coulter I, Hardy M, Shekelle P, Morton SC. Effect of the supplemental use of antioxidants vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 for the prevention and treatment of cancer. Evidence report, October 2003. Agency for Healthcare Research and Quality. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/aoxcansum.htm>
13. Kubo A, Corley DA. Meta-analysis of antioxidant intake and the risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma *Am J Gastroenterol.* 2007 Oct; 102(10):2323-30; quiz 2331.

14. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007; 297: 842-57.
15. Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(1): 23-34.
16. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, Lucia MS, Thompson IM, Ford LG, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009 Jan 7; 301(1): 39-51.
17. Lin J, Cook NR, Albert C, Zaharris E, Gaziano JM, Van Denburgh M, Buring JE, Manson JE. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Jan 7; 101(1): 14-23.
18. Gaziano JM, Glynn RJ, Christen WG, Kurth T, Belanger C, MacFadyen J, et al. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Jan 7; 301(1): 52-62.
19. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Corsini-Muñoz G, Fonseca-Cortés C, Caraballoso M, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Oct 17; 10: 2141.
20. Poljsak B, Milisav I. The neglected significance of «antioxidative stress». *Oxid Med Cell Longev*. 2012.
21. Milisav I, Poljsak B, Šuput D. Adaptive response, evidence of cross-resistance and its potential clinical use. *Int J Mol Sci*. 2012; 13(9): 10771.
22. Poljsak B, Milisav I, Lampe T, Ostan I. Reproductive benefit of oxidative damage: an oxidative stress «malevolence»? *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2011 [citado 2012 Feb 12]; 2011: [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/oximed/aip/760978/>
23. Mattson MP. Hormesis defined. *Ageing Res Rev*. 2008; 7(1): 1-7.
24. Son TG, Camandola S, Mattson MP. Hormetic dietary phytochemicals. *Neuromol Med*. 2008; 10(4): 236-246.
25. Stanner SA, Hughes J, Kelly CN, Buttriss J. A review of the epidemiological evidence for the antioxidant hypothesis. *Public Health Nutr*. 2004; 7: 407-22.
26. LH Kushi, C Doyle, M McCullough, C Rock, et al. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *Can J Clin*. 2012; 62(1): 30-67.
27. Oliveira A, Rodriguez-Artalejo F, Lopez C. The association of fruits, vegetables, antioxidant vitamins and fiber intake with high-sensitivity C reactive protein: sex and body mass index interactions. *Eur J Clin Nutr*. 2009; 63(11): 1345-52.

28. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. May 2004. Disponible en: <http://www.who.int/entity/dietphysicalactivity/en>

29. World Health Organization. 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

30. Bardia A, Tleyjeh IM, Cerhan JR, Sood AK, Limburg PJ, Erwin PJ, et al. Efficacy of antioxidant supplementation in reducing primary cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:23-34.

31. Vaz-da-Silva M, Loureiro AI, Falcao A, Nunes T, Rocha JF, Fernandes-Lopes C, et al. Effect of food on the pharmacokinetic profile of trans-resveratrol. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008 Nov;46(11):564-70.

32. Meeran SM, Katiyar SK. Cell cycle control as a basis for cancer chemoprevention through dietary agents. *Front Biosci.* 2008; 13: 2191-202.

Recibido: 1 de diciembre de 2012.

Aprobado: 28 de marzo de 2013.