



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

Área de Gestión del Conocimiento Científico de la Academia Española de Nutrición y Dietética

Autoría

Eduard Baladia^{1*}, Manuel Moñino¹, Rodrigo Martínez-Rodríguez¹, Martina Miserachs¹, Giuseppe Russolillo¹.

¹Academia Española de Nutrición y Dietética, Pamplona, España.

*Autor de correspondencia

Eduard Baladia - e.baladia@academianutricion.org



Contenido

1. Introducción y justificación,	3
2. Objetivos,	9
3. Metodología,	9
3.1. Diseño,	9
3.2. Fuentes de información y estrategias de búsqueda,	9
3.3. Criterios de elegibilidad,	10
3.4. Proceso de selección de estudios y extracción de datos,	10
3.5. Síntesis de resultados,	10
4. Resultados,	11
4.1. Selección de artículos,	11
4.2. Cáncer,	11
4.2.1. General - cualquier localización,	11
4.2.2. Cáncer de mama,	13
4.2.3. Pulmón y tracto respiratorio,	13
4.2.4. Digestivo,	14
4.2.4.1. Gástrico,	14
4.2.4.2. Colorrectal,	15
4.2.4.3. Páncreas,	19
4.2.5. Aparato urinario,	19
4.2.5.1. Próstata,	19
4.2.5.2. Vejiga,	20
4.2.6. Aparato reproductor,	21
4.2.7. Tiroides,	22
4.2.8. Linfa,	22
4.3. Cardiovascular,	23
4.3.1. Eventos mayores,	23
4.3.2. Factores de riesgo cardiovascular,	24
4.4. Estreñimiento y/o microbiota intestinal,	27
4.5. Cataratas,	28
4.6. Función física,	28
4.7. Otros estudios con desenlaces subrogados a enfermedades crónicas,	28
5. Discusión,	30
6. Conclusiones,	34
7. Declaraciones de transparencia y conflictos de interés,	35
8. Contribución de autores/as,	36
9. Agradecimientos,	36
10. Financiación y papel de la entidad financiadora,	36
Tabla 1: Características y resumen de los hallazgos de los estudios incluidos en la revisión sobre el impacto del consumo de brócoli en diferentes desenlaces de salud,	37
Figura 1: Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos,	47



1. 1. Introducción y justificación

El brócoli (*Brassica oleracea* var. *Itálica*) es una planta herbácea de la amplia familia de las *Brassicaceae* comúnmente denominadas crucíferas (*Cruciferae*), a la que pertenecen otras hortalizas como la col (*B. o. capitata*), el rábano (*Raphanus sativus*), la berza (*B. o. viridis*), el colinabo (*B. o. gongyloides*), la coliflor (*B. o. botrytis*), las coles de Bruselas (*B. o. gemmifera*), y otras plantas de hoja muy utilizadas en la cocina asiática como el kai-lan (*B. o. alboglabra*), el pakchoi (*B. rapa. chinensis*), así como una numerosa variedad de rábanos. La parte comestible de la planta del brócoli es su inflorescencia, que se presenta algo menos compacta que en la coliflor, siendo de color verdoso, ligeramente grisáceo. Se caracteriza por su bajo aporte energético y alto valor nutricional derivado de su contenido en fibra, potasio, folatos y vitaminas C y K¹. Además de su aporte en nutrientes, se caracteriza por la presencia de sustancias fitoquímicas bioactivas que contienen azufre denominados glucosinolatos e indoles, que son comunes en la familia de las crucíferas.

Los estudios epidemiológicos y los metaanálisis asociados han correlacionado las dietas ricas en hortalizas crucíferas (brócoli, coliflor, coles de Bruselas, repollo), con un menor riesgo de varios tipos de cáncer tales como el de pulmón^{2,3}, gastrointestinal⁴, gástrico⁵, páncreas⁶, colorrectal^{7,8}, vejiga⁹, riñón^{10,11}, ovario^{12,13}, mama¹⁴ y próstata¹⁵, así como la reducción del riesgo cardiovascular¹⁶.

¹ Farran A, Zamora R, Cervera P. Tablas de composición de alimentos. CESNID. Centre d'Ensenyament Superior de Nutrició i Dietètica. Madrid: M-cGraw Hill Interamericana; 2003.

² Zhang Z, Bergan R, Shannon J, Slatore CG, Bobe G, Takata Y. The Role of Cruciferous Vegetables and Isothiocyanates for Lung Cancer Prevention: Current Status, Challenges, and Future Research Directions. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Sep;62(18):e1700936. doi: 10.1002/mnfr.201700936. Epub 2018 Jun 12. PMID: 29663679.

³ Wu QJ, Xie L, Zheng W, Vogtmann E, Li HL, Yang G, Ji BT, Gao YT, Shu XO, Xiang YB. Cruciferous vegetables consumption and the risk of female lung cancer: a prospective study and a meta-analysis. *Ann Oncol*. 2013 Jul;24(7):1918-1924. doi: 10.1093/annonc/mdt119. Epub 2013 Apr 3. PMID: 23553059; PMCID: PMC3690909.

⁴ Johnson IT. Cruciferous Vegetables and Risk of Cancers of the Gastrointestinal Tract. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Sep;62(18):e1701000. doi: 10.1002/mnfr.201701000. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29573203.

⁵ Wu QJ, Yang Y, Wang J, Han LH, Xiang YB. Cruciferous vegetable consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Sci*. 2013 Aug;104(8):1067-73. doi: 10.1111/cas.12195. Epub 2013 Jun 21. PMID: 23679348; PMCID: PMC7657120.

⁶ Li LY, Luo Y, Lu MD, Xu XW, Lin HD, Zheng ZQ. Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 12;13:44. doi: 10.1186/s12957-015-0454-4. PMID: 25889229; PMCID: PMC4336706.

⁷ Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2014;66(1):128-39. doi: 10.1080/01635581.2014.852686. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24341734.

⁸ Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, Xiang YB. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1079-87. doi: 10.1093/annonc/mds601. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23211939;

⁹ Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Urol*. 2013 Feb;31(1):127-33. doi: 10.1007/s00345-012-0850-0. Epub 2012 Mar 6. PMID: 22391648.

¹⁰ Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, Lin Y, Zheng X, Xie L. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2013;65(5):668-76. doi: 10.1080/01635581.2013.795980. PMID: 23859034.

¹¹ Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2013 Oct 28;8(10):e75732. doi: 10.1371/journal.pone.0075732. PMID: 24204579; PMCID: PMC3810374.

¹² Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(1):101-9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22. PMID: 25740748.

¹³ Han B, Li X, Yu T. Cruciferous vegetables consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *Diagn Pathol*. 2014 Jan 20;9:7. doi: 10.1186/1746-1596-9-7. PMID: 24444040; PMCID: PMC3937240.

¹⁴ Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast*. 2013 Jun;22(3):309-13. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22877795.

¹⁵ Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol*. 2012 Feb;19(2):134-41. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02906.x. Epub 2011 Nov 28. PMID: 22121852.

¹⁶ Pollock RL. The effect of green leafy and cruciferous vegetable intake on the incidence of cardiovascular disease: A meta-analysis. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016 Aug 1;5:2048004016661435. doi: 10.1177/2048004016661435. PMID: 27540481; PMCID: PMC4973479.



A continuación, se muestran los resultados de algunos estudios que han evaluado el impacto de las crucíferas en diferentes desenlaces de salud. En el metaanálisis de *Zhenzhen Zhang et al.* 2018¹⁷, tras la evaluación de 31 estudios observacionales entre estudios de cohortes y de casos-control, el rango superior de ingesta de verduras crucíferas (en comparación al menor consumo) se asoció inversamente con el riesgo de cáncer de pulmón [(riesgo relativo (RR) = 0,81; intervalo de confianza del 95% (IC95%) de 0,74 a 0,89)].

El metaanálisis del equipo de *Ian T Johnson et al.* 2018¹⁸, por su lado, sugiere que un mayor consumo de verduras crucíferas probablemente reduce el riesgo de cáncer colorrectal y gástrico en aproximadamente un 8% y un 19%, respectivamente. Por su parte, en el metaanálisis de *Genevieve Tse et al.* 2013¹⁹, los datos sugieren una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta de vegetales crucíferos y el cáncer de colon (OR: 0,84; IC95% de 0,72 a 0,98).

En el metaanálisis de *Li-yi Li et al.* 2015²⁰, tras evaluar 4 estudios de cohorte y 5 estudios de casos y controles, los autores hallaron un riesgo significativamente menor de cáncer de páncreas asociado con la alta ingesta de verduras crucíferas (OR: 0,78; IC del 95%: de 0,64 a 0,91).

En el metaanálisis de *Ben Liu et al.* 2013²¹, tras analizar 5 estudios de cohortes y otros tantos de casos y controles, se observó una disminución significativa del riesgo de cáncer de vejiga en el grupo de ingesta de crucíferas (RR: 0,80; IC 95%: de 0,69 a 0,92), sin embargo, en análisis de subgrupo por diseño de estudio, sólo se halló asociación estadísticamente significativa en el subgrupo de estudios de casos y controles (RR: 0,78; IC 95%: de 0,67 a 0,89), pero no en el de cohortes (RR: 0,86; IC 95%: de 0,61 a 1,11). El metaanálisis liderado por el mismo equipo de *Liu B, et al.*, 2013²², en el que se evaluaron 7 estudios de casos y controles y 3 estudios de cohortes, también se observó una disminución significativa del riesgo de carcinoma de células renales en el grupo de consumo de verduras crucíferas (RR: 0,73; IC95%: de 0,63 a 0,83), y de nuevo esta asociación se mantuvo significativa en el subgrupo de estudios de casos y controles (RR: 0,69; IC95%: de 0,60 a 0,78), pero no en estudios de cohortes (RR: 0,96; IC95%: de 0,71 a 1,21). Ese mismo año, el equipo de *Jun Zhao et al.* 2013²³, realizó un metaanálisis parecido, sobre 12 estudios, 6 de ellos de casos y controles y otros 6 de cohortes, que agruparon a 1.228.518 participantes y en los que se diagnosticaron 5.773 casos de carcinoma de células renales. Cuando se agruparon todos los estudios, se observó una asociación inversa estadísticamente significativa entre la ingesta de crucíferas y el riesgo de este tipo de cáncer (RR: 0,81; IC95%: de 0,72 a 0,91), siendo también significativa cuando

¹⁷ Zhang Z, Bergan R, Shannon J, Slatore CG, Bobe G, Takata Y. The Role of Cruciferous Vegetables and Isothiocyanates for Lung Cancer Prevention: Current Status, Challenges, and Future Research Directions. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Sep;62(18):e1700936. doi: 10.1002/mnfr.201700936

¹⁸ Johnson IT. Cruciferous Vegetables and Risk of Cancers of the Gastrointestinal Tract. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Sep;62(18):e1701000. doi: 10.1002/mnfr.201701000

¹⁹ Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2014;66(1):128-39. doi: 10.1080/01635581.2014.852686

²⁰ Li LY, Luo Y, Lu MD, Xu XW, Lin HD, Zheng ZQ. Cruciferous vegetable consumption and the risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2015 Feb 12;13:44. doi: 10.1186/s12957-015-0454-4

²¹ Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Urol.* 2013 Feb;31(1):127-33. doi: 10.1007/s00345-012-0850-0

²² Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, Lin Y, Zheng X, Xie L. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2013;65(5):668-76. doi: 10.1080/01635581.2013.795980

²³ Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013 Oct 28;8(10):e75732. doi: 10.1371/journal.pone.0075732



los análisis se restringieron a seis estudios de alta calidad (RR: 0,89; IC95%: de 0,82 a 0,98) independientemente del tipo de estudio (cohorte o caso-control), lo que implica cierta inconsistencia con los hallazgos del equipo de *Ben Liu et al.* 2013.

El equipo de *Jiyi Hu et al.* 2015²⁴, por su parte, tras revisar 4 estudios de casos y controles y otros 4 estudios de cohortes, hallaron una asociación inversa estadísticamente significativa entre el consumo de crucíferas y el riesgo de cáncer de ovario (RR: 0,89; IC95%: de 0,81 a 0,99). Estos resultados van en la misma línea que el metaanálisis publicado por *Bo Han et al.* 2014²⁵ en el que se incluyeron 11 estudios (6 casos y controles y 5 de cohortes) y que agrupó a un total de 375.562 participantes y 4.306 casos de cáncer de ovario, pero concluyó que el consumo de verduras crucíferas se asoció con un riesgo reducido de cáncer de ovario solo en los estudios de casos y controles (RR: 0,84; IC95%: de 0,75 a 0,94) pero no en los de cohortes (RR: 1,00; IC95%: de 0,85 a 1,11).

En el metaanálisis de *Xiaojiao Liu et al.* 2013²⁶, tras la evaluación combinada de 11 estudios de casos y controles y 2 estudios de cohortes, los resultados indicaron que la ingesta alta de verduras crucíferas se asoció con una reducción significativa del riesgo de cáncer de mama (RR: 0,85; IC95%: de 0,77 a 0,94).

De nuevo, un metaanálisis del equipo de *Ben Liu et al.* 2012²⁷, tras analizar 7 estudios de cohortes y 6 estudios de casos y controles, observó una disminución significativa del riesgo de cáncer de próstata en el grupo que consumió verduras crucíferas (RR: 0,90; IC95%: de 0,85 a 0,96), y de nuevo, la asociación significativa se mantuvo para el subgrupo de estudios de casos y controles (RR: 0,79; IC95%: de 0,69 a 0,89), pero no en los de cohortes (RR: 0,95; IC95%: de 0,88 a 1,02).

Finalmente, el metaanálisis del equipo de *Richard Lee Pollock et al.* 2016²⁸, tras la inclusión de 8 estudios, halló una reducción significativa del 15,8% en la incidencia de enfermedad cardiovascular (RR: 0,84; IC 95%: de 0,75 a 0,94).

Según los datos del impacto del consumo de hortalizas crucíferas en la incidencia de diferentes enfermedades presentados anteriormente, sugieren que:

- (a) la observación de asociación estadísticamente significativa depende de la calidad y diseño del estudio, siendo menos probable observar asociaciones significativas a medida que analizamos estudios de mayor calidad y más robustos;
- (b) es posible que los efectos beneficiosos observados en la familia de las crucíferas puedan trasladarse al consumo de brócoli, sin embargo, también es posible que el tamaño del efecto o asociación observado para el brócoli sea más pequeño que el observado para la familia completa, y dependiente del nivel de contribución de la ingesta de brócoli, al total de la familia de las crucíferas.

²⁴ Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):101-9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22

²⁵ Han B, Li X, Yu T. Cruciferous vegetables consumption and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies. *Diagn Pathol.* 2014 Jan 20;9:7. doi: 10.1186/1746-1596-9-7

²⁶ Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013 Jun;22(3):309-13. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013

²⁷ Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol.* 2012 Feb;19(2):134-41. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02906.x

²⁸ Pollock RL. The effect of green leafy and cruciferous vegetable intake on the incidence of cardiovascular disease: A meta-analysis. *JRSM CardiovascDis.* 2016 Aug 1;5:2048004016661435. doi: 10.1177/2048004016661435



Sea como fuere, los efectos beneficiosos observados tras la ingesta de verduras crucíferas, se atribuyen principalmente a los glucosinolatos naturalmente presentes en esta familia de verduras y a sus productos de degradación, los isotiocianatos. El sulforafano es un compuesto fitoquímico derivado de la hidrólisis de glucorafanina (GRP) por la mirosinasa. Este compuesto es un glucosinolato que se encuentra en el brócoli, y es un potente inductor de Nrf2 (*Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*), el cual es un factor de transcripción que regula positivamente los genes asociados a la producción de proteínas antioxidantes, claves para neutralizar el daño oxidativo, y que, además, recientemente se ha asociado a la modulación de vías metabólicas centrales^{29,30, 31}. El sulforafano, administrado a partir de extractos de brócoli, ha mostrado un efecto inhibitor del daño inducido por la radiación ultravioleta y la progresión del cáncer de piel³².

El uso de extractos de brócoli también ha sido estudiado para tratar la progresión y los efectos de algunas enfermedades como el cáncer de próstata³³, esquizofrenia³⁴, rinitis alérgica³⁵, hígado graso³⁶ asma³⁷, así como en el manteamiento de la funcionalidad hepática³⁸, el control de factores de riesgo cardiovascular en personas diabetes tipo 2^{39,40,41}.

²⁹ Amy V Gasper, Ahmed Al-janobi, Julie A Smith, James R Bacon, Paul Fortun, Clare Atherton, Moira A Taylor, Christopher J Hawkey, David A Barrett, Richard F Mithen, Glutathione S-transferase M1 polymorphism and metabolism of sulforaphane from standard and high-glucosinolate broccoli, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 82, Issue 6, December 2005, Pages 1283–1291, <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.6.1283>

³⁰ John D. Hayes, Alben T. Dinkova-Kostova, The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism, *Trends in Biochemical Sciences*, Volume 39, Issue 4, 2014, Pages 199-218, ISSN 0968-0004, <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2014.02.002>.

³¹ Sivapalan, T., Melchini, A., Traka, M., Saha, S., & Mithen, R. (2015). Investigating the bioavailability of phytochemicals and minerals from broccoli soups. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(OCE3), E191. doi:10.1017/S0029665115002177

³² Ahata S, Singh SV, Lin Y, Hahm ER, Beumer JH, Christner SM, Rao UN, Sander C, Tarhini AA, Tawbi H, Ferris LK, Wilson M, Rose A, Dietz CM, Hughes E, Fahey JW, Leachman SA, Cassidy PB, Butterfield LH, Zarour HM, Kirkwood JM. Evaluation of Biodistribution of Sulforaphane after Administration of Oral Broccoli Sprout Extract in Melanoma Patients with Multiple Atypical Nevi. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2018 Jul;11(7):429-438. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-17-0268. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29691233; PMCID: PMC6030491.

³³ Alumkal JJ, Slottke R, Schwartzman J, Cherala G, Munar M, Graff JN, Beer TM, Ryan CW, Koop DR, Gibbs A, Gao L, Flamiatos JF, Tucker E, Kleinschmidt R, Mori M. A phase II study of sulforaphane-rich broccoli sprout extracts in men with recurrent prostate cancer. *Invest New Drugs*. 2015 Apr;33(2):480-9. doi: 10.1007/s10637-014-0189-z. Epub 2014 Nov 29. PMID: 25431127; PMCID: PMC4390425.

³⁴ Shiina A, Kanahara N, Sasaki T, et al. An Open Study of Sulforaphane-rich Broccoli Sprout Extract in Patients with Schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):62-67. doi:10.9758/cpn.2015.13.1.62

³⁵ Yusin, Joseph & Wang, Vivian & Lee, Jivianne & Thames-Washington, Gail & Qin, Tianyu & Pan, Yajing & Yang, Jieping & Arnold, Irina & Henning, Susanne & Li, Zhaoping. (2020). Effects of Broccoli Sprout Extract Containing High levels of Antioxidant on Allergic Rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 145. AB234. 10.1016/j.jaci.2019.12.117.

³⁶ Kikuchi M, Ushida Y, Shiozawa H, Umeda R, Tsuruya K, Aoki Y, Suganuma H, Nishizaki Y. Sulforaphane-rich broccoli sprout extract improves hepatic abnormalities in male subjects. *World J Gastroenterol*. 2015 Nov 21;21(43):12457-67. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12457. PMID: 26604653; PMCID: PMC4649129.

³⁷ Heber D, Li Z, Garcia-Lloret M, Wong AM, Lee TY, Thames G, Krak M, Zhang Y, Nel A. Sulforaphane-rich broccoli sprout extract attenuates nasal allergic response to diesel exhaust particles. *Food Funct*. 2014 Jan;5(1):35-41. doi: 10.1039/c3fo60277j. PMID: 24287881.

³⁸ Kikuchi, M. & Nishizaki, Y. & Aoki, Yudai & Aizawa, K. & Suganuma, Hiroyuki. (2018). Effects of broccoli sprout extract supplement on liver functions in healthy subjects-A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparative study-. *Japanese Pharmacology and Therapeutics*. 46. 81-95.

³⁹ Mirmiran P, Bahadoran Z, Golzarand M, Zojaji H, Azizi F. A comparative study of broccoli sprouts powder and standard triple therapy on cardiovascular risk factors following H. pylori eradication: a randomized clinical trial in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2014 May 28;13:64. doi: 10.1186/2251-6581-13-64. PMID: 24940565; PMCID: PMC4060758.

⁴⁰ Bahadoran Z, Mirmiran P, Hosseini F, Rajab A, Asghari G, Azizi F. Broccoli sprouts powder could improve serum triglyceride and oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012 Jun;96(3):348-54. doi: 10.1016/j.diabres.2012.01.009. Epub 2012 Feb 9. PMID: 22325157.

⁴¹ Hedayati, Mehdi & Bahadoran, Zahra & Mirmiran, Parvin & J, Mohtadnia & Shakeri, Nezhat & Hosseini F, Farhad & F, Azizi. (2011). Effects of Broccoli Sprout Powder on Fasting Serum Glucose and Lipid Profiles in Type 2 Diabetic Patients. *Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 13. 18-25.



Pág. 7

Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

El consumo de brócoli fresco se asocia a la presencia de sulforafano en plasma⁴² y orina^{43,44}, y se mantienen más allá de las 24h después de su consumo. La presencia de sulforafano es mayor cuando se consume el alimento que cuando se toma su extracto, posiblemente debido a la presencia de mirosinasa y otros compuestos moduladores presentes en el brócoli fresco^{45,46,47,48,49}, hecho también demostrado en nuevas variedades de brócoli⁵⁰. La biodisponibilidad del SF es mayor en las preparaciones de brócoli crudo que en el cocinado⁵¹, y parece que un mayor índice de masa corporal (>26 kg/m²) podría mejorar la absorción y aprovechamiento de este compuesto bioactivo^{52,53}.

Estos datos sugieren los mecanismos de acción posibles (plausibilidad biológica) que explicarían y reforzarían el posible beneficio del consumo de brócoli en la prevención de las citadas enfermedades, y también que los humanos son capaces de obtener dichos principios activos a través del consumo de brócoli fresco.

También existen algunas revisiones sistemáticas que han incluido en su análisis una estimación del impacto del consumo de brócoli en la prevención de algunas enfermedades.

⁴² Atwell LL, Hsu A, Wong CP, Stevens JF, Bella D, Yu TW, Pereira CB, Löhr CV, Christensen JM, Dashwood RH, Williams DE, Shannon J, Ho E. Absorption and chemopreventive targets of sulforaphane in humans following consumption of broccoli sprouts or a myrosinase-treated broccoli sprout extract. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Mar;59(3):424-33. doi: 10.1002/mnfr.201400674. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25522265; PMCID: PMC4394840.

⁴³ Atwell LL, Hsu A, Wong CP, Stevens JF, Bella D, Yu TW, Pereira CB, Löhr CV, Christensen JM, Dashwood RH, Williams DE, Shannon J, Ho E. Absorption and chemopreventive targets of sulforaphane in humans following consumption of broccoli sprouts or a myrosinase-treated broccoli sprout extract. *Mol Nutr Food Res*. 2015 Mar;59(3):424-33. doi: 10.1002/mnfr.201400674. Epub 2015 Jan 22. PMID: 25522265; PMCID: PMC4394840.

⁴⁴ Cramer JM, Teran-Garcia M, Jeffery EH. Enhancing sulforaphane absorption and excretion in healthy men through the combined consumption of fresh broccoli sprouts and a glucoraphanin-rich powder. *Br J Nutr*. 2012 May;107(9):1333-8. doi: 10.1017/S0007114511004429. Epub 2011 Sep 13. PMID: 21910945

⁴⁵ Clarke JD, Hsu A, Riedl K, Bella D, Schwartz SJ, Stevens JF, Ho E. Bioavailability and inter-conversion of sulforaphane and erucin in human subjects consuming broccoli sprouts or broccoli supplement in a cross-over study design. *Pharmacol Res*. 2011 Nov;64(5):456-63. doi: 10.1016/j.phrs.2011.07.005. Epub 2011 Jul 26. PMID: 21816223; PMCID: PMC3183106.

⁴⁶ Oliviero T, Lamers S, Capuano E, Dekker M, Verkerk R. Bioavailability of Isothiocyanates From Broccoli Sprouts in Protein, Lipid, and Fiber Gels. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Sep;62(18):e1700837. doi: 10.1002/mnfr.201700837. Epub 2018 Apr 14. PMID: 29532635; PMCID: PMC6174964.

⁴⁷ Egner PA, Chen JG, Wang JB, Wu Y, Sun Y, Lu JH, Zhu J, Zhang YH, Chen YS, Friesen MD, Jacobson LP, Muñoz A, Ng D, Qian GS, Zhu YR, Chen TY, Botting NP, Zhang Q, Fahey JW, Talalay P, Groopman JD, Kensler TW. Bioavailability of Sulforaphane from two broccoli sprout beverages: results of a short-term, cross-over clinical trial in Qidong, China. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011 Mar;4(3):384-95. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0296. PMID: 21372038; PMCID: PMC3076202.

⁴⁸ Oliviero T, Verkerk R, Vermeulen M, Dekker M. In vivo formation and bioavailability of isothiocyanates from glucosinolates in broccoli as affected by processing conditions. *Mol Nutr Food Res*. 2014 Jul;58(7):1447-56. doi: 10.1002/mnfr.201300894. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24687744.

⁴⁹ Clarke J, Riedl K, Bella D, Schwartz S, Stevens J, and Ho E. (2011), Comparison of the response to broccoli sprouts or broccoli supplement consumption in human subjects. *The FASEB Journal*, 25: 234.7-234.7. https://doi.org/10.1096/fasebj.25.1_supplement.234.7

⁵⁰ Sivapalan T, Melchini A, Saha S, Needs PW, Traka MH, Tapp H, Dainty JR, Mithen RF. Bioavailability of Glucoraphanin and Sulforaphane from High-Glucoraphanin Broccoli. *Mol Nutr Food Res*. 2018 Sep;62(18):e1700911. doi: 10.1002/mnfr.201700911. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29266773; PMCID: PMC6175108.

⁵¹ Vermeulen M, Klöpping-Ketelaars IW, van den Berg R, Vaes WH. Bioavailability and kinetics of sulforaphane in humans after consumption of cooked versus raw broccoli. *J AgricFoodChem*. 2008 Nov 26;56(22):10505-9. doi: 10.1021/jf801989e. PMID: 18950181.

⁵² Charron CS, Vinyard BT, Jeffery EH, Ross SA, Seifried HE, Novotny JA. BMI Is Associated With Increased Plasma and Urine Appearance of Glucosinolate Metabolites After Consumption of Cooked Broccoli. *Front Nutr*. 2020;7:575092. Published 2020 Sep 24. doi:10.3389/fnut.2020.575092

⁵³ Charron CS, Vinyard BT, Ross SA, Seifried HE, Jeffery EH, Novotny JA. Absorption and metabolism of isothiocyanates formed from broccoli glucosinolates: effects of BMI and daily consumption in a randomised clinical trial. *Br J Nutr*. 2018 Dec;120(12):1370-1379. doi: 10.1017/S0007114518002921. PMID: 30499426.



Pág. 8

Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

Por ejemplo, en el metaanálisis del equipo de *Genevieve Tse et al.* 2014⁵⁴, se halló que el brócoli, en particular, mostró beneficios protectores contra las neoplasias colorrectales (OR: 0,80; IC95%: de 0,65 a 0,99). Mientras que en el metaanálisis de *Q J Wu et al.* 2013⁵⁵, se incluyeron 6 estudios específicamente sobre brócoli, 3 de ellos cohortes y otros 3 de casos y controles. El conjunto de estudios resultó en una disminución del riesgo de cáncer colorrectal asociado al consumo de brócoli, aunque no estadísticamente significativa (RR: 0.82; IC95%: de 0.65 a 1.02). En la estimación por el tipo de estudios, de nuevo, se observó una asociación inversamente significativa para los estudios de casos y controles (RR: 0.74; IC95% de 0.65 a 0.84), pero no para los de cohortes (RR: 0.93; IC95%: de 0.87 a 1.00).

En una revisión extensa publicada en 1996 por el equipo de *DT Verhoeven et al.*,⁵⁶ y en la que se incluyeron 18 estudios de casos y controles y 3 estudios de cohortes, a pesar de no haberse realizado un metaanálisis de los datos combinados, los autores concluyeron de una forma más cualitativa que el 56% de los estudios de casos y controles (10/18) sugieren una asociación inversa y estadísticamente significativa entre el consumo de brócoli y la incidencia de diferentes tipos de cáncer, pero sin embargo, ninguno de los 3 estudios de cohortes incluidos halló esa asociación estadísticamente significativa.

En el metaanálisis de *Jiyi Hu et al.*, 2015⁵⁷, solamente se incluyeron 2 estudios de cohortes que evaluaron por separado el impacto del consumo de brócoli sobre el cáncer de ovario. El metaanálisis sugiere, de nuevo, una asociación inversa, aunque no estadísticamente significativa entre el consumo de una alta ingesta de brócoli y el cáncer de ovario (RR: 0.78; IC95%: de 0.58 a 1.06).

Por todo ello, a pesar de que existen algunos trabajos de síntesis en los que se ha evaluado el impacto del consumo de brócoli sobre algunos beneficios en la salud/enfermedad, no se dispone de una revisión actualizada sobre el tema que incluya todos los estudios pertinentes para todos los desenlaces de salud de interés. Asimismo, no todas las revisiones han ofrecido resultados y conclusiones diferenciadas teniendo en cuenta la calidad y el diseño de los estudios (estudios de cohortes y estudios de casos y controles por separado), aspecto que según los datos obtenidos hasta la fecha parece ser de importancia para una correcta interpretación de las pruebas. Finalmente, no se ha hallado ninguna revisión exhaustiva que haya incluido estudios de intervención de asignación aleatoria sobre este tema.

En consecuencia, el equipo del Área de Gestión del Conocimiento Científico de la Academia va a realizar una revisión exhaustiva, como la que se presenta en este informe, que incorpore todos los estudios pertinentes que evalúen el impacto del consumo de brócoli en cualquier beneficio de salud de interés, intentando interpretar los resultados en función del diseño de estudio.

⁵⁴ Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *NutrCancer*. 2014;66(1):128-39. doi: 10.1080/01635581.2014.852686

⁵⁵ Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, Xiang YB. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1079-87. doi: 10.1093/annonc/mds601

⁵⁶ Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppe G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Sep;5(9):733-48

⁵⁷ Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2015;24(1):101-9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22. PMID: 25740748.



2. Objetivos

Serán objetivos de esta revisión:

- Establecer el impacto del consumo de brócoli en cualquier desenlace de salud/enfermedad, teniendo en cuenta todos los estudios pertinentes.
- Interpretar el impacto observado en los estudios hallados en función del diseño del estudio (ensayos controlados de asignación aleatoria, estudios de cohortes y estudios de casos y controles).

3. Metodología

3.1. Diseño

Se realizó una revisión de la literatura científica mediante un acercamiento sistemático, transparente y exhaustivo, seleccionando estudios según la metodología de diseño. Se han incluido las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, las revisiones paraguas, los ensayos controlados de asignación aleatoria, los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles.

3.2. Fuentes de información y estrategias de búsqueda

Se realizaron búsquedas sistemáticas en las bases de datos electrónicas *PubMed*, *Cochrane Library* y *Epistemonikos*.

Estrategia de búsqueda sobre el tema de interés *PubMed*:

(Broccoli[tiab] OR ("Brassica"[Mesh] OR "Brassica"[tiab] OR Brassicaceae[tiab] OR oleracea[tiab]) AND italic[tiab])

Filtro metodológico para *PubMed* para obtener solo resultados de revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos controlados de asignación aleatoria, estudios de cohortes, y estudios de casos y controles:

```
((("Meta-Analysis" [PublicationType] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[tiab] OR "Meta-Analyses"[tiab] OR "The Cochrane databaseofsystematicreviews"[Jour] OR "meta synthesis"[tiab]) OR (systematic[sb] OR "SystematicReview" [PublicationType] OR "systematicreview"[tiab] OR "systematicreviews"[tiab] OR "scopingreview"[tiab] OR "systematicsearch"[tiab] OR "systematicliteraturereview"[tiab] OR "systematicevidencereview"[tiab] OR "systematicquantitativereview"[tiab] OR "meta-ethnography"[tiab] OR ("mappingreview"[tiab] OR "criticalreview"[tiab] OR "qualitativereview"[tiab] OR "integrativereview"[tiab]) AND systematic[tiab]) OR "Systematicreviews"[Jour] OR "JBI libraryofsystematicreviews"[Jour]) OR ("umbrellareview"[tiab] OR "umbrellareviews"[tiab] OR "umbrellasystematicreview"[tiab] OR "overviewofsystematicreviews"[tiab] OR (overview[ti] AND (Cochrane[ti] OR "The Cochrane databaseofsystematicreviews"[Jour]))) OR ((randomizedcontrolled trial[pt] OR controlledclinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR placebo[tiab] OR drugtherapy[sh] OR randomly[tiab] OR "clinical trial"[tiab] OR "controlled trial" OR "parallelgroups"[tiab] OR "doubleblind"[tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])) OR ("CohortStudies"[Mesh] OR "Cohort"[tiab] OR "Cohorts"[tiab] OR "IncidenceStudies" OR "IncidenceStudy") OR ("Case-Control Studies"[Mesh] OR "Case-Control"[tiab] OR "Case-Comparison" OR "case-cohort"))
```

La estrategia de búsqueda sobre el tema de interés fue traducida a la sintaxis del resto de bases de datos para búsquedas avanzadas (*Epistemonikos* y *Cochrane Library*). Tanto en la *Cochrane Library* como en *Epistemonikos* se recuperaron tanto revisiones sistemáticas como estudios individuales, usando los correspondientes filtros metodológicos de las bases de datos ("revisiones sistemáticas" y "estudios primarios" de *Epistemonikos*; y "*Cochrane Reviews*" y "*Trials*" en la *Cochrane Library*).

A través de *Cochrane Central* se recuperaron tanto registros de protocolos de estudios como resúmenes científicos de congresos.

Adicionalmente, de cada revisión sistemática recuperada, se recuperaron los estudios individuales incluidos en la revisión, se buscó el estudio fuente y se incluyó en la presente revisión.



3.3. Criterios de elegibilidad

Fueron criterios de inclusión/exclusión:

- **Población:** fueron de interés tanto participantes sanos como enfermos, de cualquier edad y sexo, de cualquier etnia o país.
- **Intervención/Exposición:** fue de interés que los factores de intervención/exposición fuera el brócoli como alimento en cualquier preparación culinaria incluyendo brócoli crudo, cocido e incluso bebidas. Se incluyó también el brócoli deshidratado para los estudios de intervención, ya que el objetivo del uso del deshidratado fue que los principios activos se mantuvieran intactos durante todo el estudio. Fueron criterios de exclusión el uso de extractos concentrados de brócoli (en cualquier preparación: pastilla o polvos), o extractos de principios activos extraídos del brócoli (en cualquier preparación: pastilla o polvos).
- **Comparación:** fue de interés la comparación de consumo máximo de brócoli con la el menor o no consumo de brócoli.
- **Desenlaces de salud:** no se excluyeron estudios en función de los desenlaces de salud evaluados.
- **Tipos de estudios:** fueron de interés las revisiones sistemáticas, los metaanálisis, las revisiones paraguas, los ensayos controlados de asignación aleatoria, los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles.

3.4. Proceso de selección de estudios y extracción de datos

Se exportaron las librerías resultantes del proceso de búsqueda en las diferentes bases de datos, y se importaron en carpetas separadas en el *software ZOTERO*. Se unificaron las carpetas, excluyendo las revisiones sistemáticas y un investigador limpió de forma manual la base de datos de artículos duplicados. Se exportó la librería libre de duplicados en formato RIS y se importó al *software Abstrackr*.

Para mayor rapidez, dos investigadores invitados y ajenos al proyecto realizaron el cribado por duplicado por título y resumen. Durante el proceso de cribado externo, los investigadores del proyecto pudieron revisar las revisiones sistemáticas, metaanálisis y revisiones paraguas y extraer el listado de estudios incluidos en cada revisión. Se exportó en un archivo Excel las decisiones tomadas durante el cribado, y los investigadores del proyecto revisaron los conflictos y los resolvieron de forma unilateral.

Para este proyecto, y de nuevo buscando la máxima eficiencia, la identificación de estudios a texto completo y la extracción de datos se realizó a la vez y por un solo investigador. De cada estudio se extrajeron: primer autor y año, objetivo del estudio, diseño del estudio, número de participantes, resultados cuantitativos y cualitativos, y conclusiones de los autores/as.

3.5. Síntesis de resultados

Los resultados se sintetizaron de forma cualitativa a través de una tabla de resultados, estratificando y organizando los estudios en función del desenlace de interés y del diseño del estudio. En este proyecto no se realizó lectura crítica de todos los estudios incluidos.



4. Resultados

4.1. Selección de artículos

En la búsqueda se recuperaron 296 artículos en la base *Cochrane Central*, 366 en *PubMed/Medline*, y 71 en *Epistemonikos* (n=733; con duplicados). Tras la eliminación de duplicados y la adición de artículos recuperados a través de las revisiones sistemáticas, la estrategia de búsqueda completa recopiló 516 títulos y *abstracts* para ser cribados.

Durante el cribado por duplicado, los investigadores invitados estuvieron de acuerdo en preseleccionar 32 artículos, descartar 336 artículos (n=368; acuerdos totales), y tuvieron dudas en otros 148 (principalmente por falta de información en el *abstract* que aclarara si había datos de impacto específicos para brócoli). Un investigador del proyecto evaluó las 148 inconsistencias, dando un voto de calidad de aceptación o rechazo tras leer el artículo a texto completo, resultando en una selección final de 69 artículos aceptados y 447 descartados.

En la **figura 1** se ofrece un diagrama de flujo con el proceso completo de selección de artículos.

A continuación, se presentan los datos extraídos de los 69 artículos seleccionados. En la **tabla 1** se muestra de forma resumida las características de los estudios incluidos y de sus hallazgos. En los se comparó una alta ingesta de brócoli en comparación a una baja ingesta, siendo en ambos casos heterogénea la definición de los extremos. Fue considerado como alta ingesta de brócoli desde ingesta diaria a semanal (mínima frecuencia: una vez a la semana; máxima frecuencia: una vez al día), y fue considerado baja ingesta de brócoli desde ingesta mayor a semanal a cualquier frecuencia menor menor (máxima frecuencia: 3 veces al mes; mínima frecuencia: nunca).

4.2. Cáncer

4.2.1. General - cualquier localización

En una revisión publicada por *Verhoeven et al.* 1996⁵⁸ en la que se combinan todos los estudios de casos y controles publicados hasta la fecha, se evaluó la asociación entre el consumo de brócoli y cualquier tipo de cáncer (n=14), y aunque no se realizó un metaanálisis, el análisis cualitativo mostró que el 56% (n=10) de los estudios presentaron una asociación inversa (reducción del riesgo), el 17% (n=3) no encontró asociación, mientras que el 6% (n=1) halló una asociación positiva (aumento del riesgo).

⁵⁸ Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 Sep;5(9):733-48



Además de los resultados de los estudios de casos y controles, también se hallaron estudios de cohortes.

En el estudio de cohortes prospectivo publicado por *Colditz et al.* 1985⁵⁹ realizado en una muestra de 1.271 residentes de Massachusetts de más de 66 años de edad, y en el que se evaluó la asociación entre el consumo de verduras que contienen caroteno y la mortalidad por cáncer (42 casos) posterior a los cinco años, no se encontró una tendencia estadísticamente significativa de disminución del riesgo de cáncer con el aumento de la ingesta de verduras que contienen caroteno (valor p: 0.026), para el consumo específico de brócoli (consumo alto en comparación a un consumo bajo o no consumo) la asociación, tras ajustar por edad, tampoco resultó estadísticamente significativa (RR: 0.8; IC95%: de 0.4 a 1.6).

En la misma línea, en un estudio de cohortes publicado por *Lu Wang et al.* 2009⁶⁰ en el que se siguieron a 38.408 mujeres de 45 años de edad o más, durante 11,5 años y con 3.234 casos incidentes de cáncer (cualquier tipo), el análisis multivariable entre las mujeres que consumieron ≥ 2 raciones/semana de brócoli en comparación con las que consumieron < 1 ración/mes no mostró una asociación estadísticamente significativa [RR (ajuste multivariable): 1,05; IC95%: de 0,88 a 1,25]. Cabe mencionar que el riesgo de cánceres específicos de sitios comunes y raros tampoco cambió con la ingesta de cualquier alimento rico en flavonoides.

Se han encontrado 2 ensayos controlados aleatorizados en el que se investigó el impacto del consumo de brócoli en la protección celular frente al daño del ADN, biomarcador relacionado con la disminución del riesgo de padecer cánceres. En este sentido, *Patrizia Riso et al.* publicaron en 2009 un pequeño ensayo controlado cruzado⁶¹ en el que 20 hombres sanos (10 de ellos fumadores) fueron asignados al azar en un diseño cruzado, recibiendo una ración de brócoli (200 g) o siguiendo una dieta controlada durante 10 días cada uno. Los dos períodos estuvieron separados por un periodo de lavado de 20 días, es decir, un periodo para eliminar la influencia de la intervención previa. Se evaluó el grado de rotura de los filamentos de ADN, observando que disminuyeron significativamente después de la dieta de brócoli, tanto en fumadores como en no fumadores (-22.2%; $P < 0.0001$), mientras que el daño oxidativo disminuyó significativamente solo en fumadores (-51,0%; $P < 0,0001$). Los resultados refuerzan la importancia de consumir verduras crucíferas como el brócoli para aumentar la protección celular contra el daño del ADN. Los mismos autores publicaron un año después (2010) otro ensayo controlado cruzado⁶² para ahondar más en el impacto del brócoli en los biomarcadores de daño y reparación de ADN, esta vez solo en personas fumadoras. Los 27 fumadores jóvenes sanos consumieron una porción de brócoli al vapor (250 g / día) o una dieta de control durante 10 días cada uno dentro de un diseño cruzado con un período de lavado. Después del consumo de brócoli, el nivel de lesiones de ADN oxidado disminuyó en un 41% (IC95%: de 10% a 72%) y la resistencia a las roturas de la cadena de ADN aumentó en un 23% (IC95%: de 13% a 34%). Después de la ingesta

⁵⁹ Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM, Hennekens CH. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1985 Jan;41(1):32-6. doi: 10.1093/ajcn/41.1.32

⁶⁰ Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):905-12. doi: 10.3945/ajcn.2008.26913

⁶¹ Riso P, Martini D, Visioli F, Martinetti A, Porrini M. Effect of broccoli intake on markers related to oxidative stress and cancer risk in healthy smokers and nonsmokers. *Nutr Cancer.* 2009;61(2):232-7. doi: 10.1080/01635580802425688

⁶² Riso P, Martini D, Møller P, Loft S, Bonacina G, Moro M, Porrini M. DNA damage and repair activity after broccoli intake in young healthy smokers. *Mutagenesis.* 2010 Nov;25(6):595-602. doi: 10.1093/mutage/geq045



de brócoli, se observó una mayor protección en sujetos con genotipo nulo del gen glutatión S-transferasa mu (GSTM1) que se asocia a un déficit de la enzima glutatión S-transferasa (GST) clave en la eliminación de citotóxicos que pueden dañar el ADN. El nivel de expresión y la actividad de las enzimas reparadoras no se alteraron. En conclusión, la ingesta de brócoli se asoció con una mayor protección contra roturas de cadenas de ADN. Los autores señalaron que este efecto protector podría estar relacionado con un mejor estado general en niveles de antioxidantes.

4.2.2. Cáncer de mama

En el estudio de cohortes prospectivo de *Nurses Health Study II*; 2005⁶³ se estimó la ingesta de flavonol en 90.630 mujeres entre 1991 y 1995. A partir de los datos dietéticos recopilados mediante cuestionarios de frecuencia de consumo alimentaria validados, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el consumo total de alimentos ricos en flavonoles y el cáncer de mama, ni tampoco para el brócoli en específico [RR (ajustado para edad): 1.11; IC95%: de 0.67 a 1.85; RR (ajuste multivariable): 0.99; IC95%: de 0.59 a 1.65].

4.2.3. Pulmón y tracto respiratorio

En un estudio de casos y controles, en el que se reclutaron entre enero de 1979 y abril de 1982⁶⁴ casos incidentes hospitalarios de cáncer de pulmón en una región de alto riesgo del sur de *Luisiana*, y en el que se evaluaron 1.253 casos y 1.274 controles (hombres y mujeres), tras realizar análisis multivariable ajustando por edad, etnia, sexo, número de cigarrillos consumidos e ingresos del hogar, se encontró una asociación inversa y estadísticamente significativa entre el consumo de brócoli y la disminución del riesgo de cáncer de pulmón, en cualquiera de sus tipos histológicos (OR: = 0.64; IC95% de 0.54 a 0.78).

En la misma línea, en otro estudio de casos y controles se estudiaron los hábitos alimentarios de 569 pacientes con cáncer de pulmón ingresados en el *Roswell Park Memorial Institute (New York, 1989)*⁶⁵, con 355 casos masculinos y 214 femeninos que se emparejaron con 569 controles por edad y residencia. Los autores observaron que el consumo de más de 1 ración de brócoli crudo a la semana en comparación a no consumo, se asoció, de forma significativa, con una reducción del riesgo de padecer cáncer de pulmón [RR (regresión múltiple): 0.31; IC95%: de 0.16 a 0.57; ajustado por sexo, antecedentes de tabaquismo, y nivel de educación].

Otro estudio de casos y controles, realizó un análisis de generación de hipótesis sobre el papel de la dieta en la supervivencia en una muestra de 463 hombres y 212 mujeres con cáncer de pulmón confirmados histológicamente (*Oahu, Hawaii, 1979-1985*)⁶⁶, hallando que el mayor consumo de brócoli en comparación a un bajo consumo, se relacionó con una mayor probabilidad de supervivencia entre las mujeres (RR: 2.2; valor $p < 0.01$), pero no entre los hombres (RR: 1.0; valor $p = 0.37$). En relación a los tipos histológicos, se observó una mayor probabilidad de supervivencia de cáncer

⁶³ Adebamowo CA, Cho E, Sampson L, Katan MB, Spiegelman D, Willett WC, Holmes MD. Dietary flavonols and flavonol-rich foods intake and the risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2005 Apr 20;114(4):628-33. doi: 10.1002/ijc.20741

⁶⁴ Fontham ET, Pickle LW, Haenszel W, Correa P, Lin YP, Falk RT. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer*. 1988 Nov 15;62(10):2267-73. doi: 10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2267::aid-cnrc2820621033>3.0.co

⁶⁵ Mettlin C. Milk drinking, other beverage habits, and lung cancer risk. *Int J Cancer*. 1989 Apr 15;43(4):608-12. doi: 10.1002/ijc.2910430412

⁶⁶ Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Le Marchand L, Hankin JH. Dietary factors in lung cancer prognosis. *Eur J Cancer*. 1992;28(2-3):495-501. doi: 10.1016/s0959-8049(05)80086-3



de pulmón de células pequeñas (RR: 2.6; valor $p = 0.02$) que fue estadísticamente significativa para los hombres que más brócoli consumían comparados con los de bajo consumo.

En el estudio de casos y controles de *Graham S et al.* 1981⁶⁷ realizado en el *Roswell Park Memorial Institute* de New York, se entrevistó a 374 pacientes masculinos con cáncer de laringe y 381 controles con enfermedades distintas del aparato digestivo o respiratorio y otras neoplasias. En el análisis de datos se examinó la relación entre la ingesta de col, brócoli, coles de Bruselas y similares, y el riesgo de este tipo de cáncer, sin encontrar ninguna asociación que fuera estadísticamente significativa.

En otro estudio de casos y controles, elaborado por *Ana Marina Tarrazo-Antelo et al.* 2014⁶⁸, en el que se evaluó la asociación entre el consumo de frutas y hortalizas y el riesgo de cáncer de pulmón, y en el que se reclutaron casos incidentes de cáncer de pulmón en 2 hospitales españoles entre 2004 y 2008 con 371 casos y 496 controles, no se encontró ningún efecto protector para el consumo general de fruta. Sin embargo, se observó un efecto protector estadísticamente significativo para el consumo más frecuente de brócoli (ingesta alta vs baja; 1 a 6 veces a la semana vs menos de 1 vez a la semana (OR: 0,54; IC95%: de 0,35 a 0,84).

En el estudio de cohortes publicado por *Steinmetz KA et al.* 1993⁶⁹, se evaluó durante 1986 la ingesta de alimentos en 41,837 mujeres de *Iowa*, de 55 a 69 años, con un cuestionario de frecuencia de alimentos de 127 ítems auto-administrado, y después de 4 años de seguimiento, se identificaron 179 casos incidentes de cáncer de pulmón a través del registro de cáncer del estado. En el análisis multivariable, ajustado por edad, consumo de tabaco y energía dietética, se encontró una asociación inversa, pero no estadísticamente significativa, entre el alto consumo de brócoli, en comparación a un bajo consumo y el riesgo de cáncer de pulmón (OR: 0.72; IC95%: de 0.40 a 1.29).

4.2.4. Digestivo

4.2.4.1. Gástrico

En el estudio de casos y controles publicado por *Graham S, et al.* 1972⁷⁰, 160 pacientes varones y 68 mujeres con cáncer gástrico (228 casos) del *Roswell Park Memorial Institute* se emparejaron con pacientes control sin enfermedad neoplásica o gastrointestinal según edad, país de nacimiento y antecedentes de nacionalidad de padres y abuelos. En este estudio, el consumo frecuente de brócoli definido por su ingesta mensual, se asoció de forma inversa, aunque no estadísticamente significativa, con el riesgo de cáncer de estómago (valor $p < 0.10$).

En el estudio de casos y controles de *Correa P, et al.* 1985⁷¹ realizado en el sur

⁶⁷ Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol.* 1981 Jun;113(6):675-80. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a

⁶⁸ Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, Abal Arca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutr Cancer.* 2014;66(6):1030-7. doi: 10.1080/01635581.2014.936951

⁶⁹ Steinmetz KA, Potter JD, Folsom AR. Vegetables, fruit, and lung cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res.* 1993 Feb 1;53(3):536-43

⁷⁰ Graham S, Schotz W, Martino P. Alimentary factors in the epidemiology of gastric cancer. *Cancer.* 1972 Oct;30(4):927-38. doi: 10.1002/1097-0142(197210)30:4<927::aid-cnrc2820300411>3.0.co;2-I

⁷¹ Correa P, Fontham E, Pickle LW, Chen V, Lin YP, Haenszel W. Dietary determinants of gastric cancer in south Louisiana inhabitants. *J Natl Cancer Inst.* 1985 Oct;75(4):645-54



de *Louisiana*, se entrevistó a 391 pacientes con cáncer gástrico diagnosticado recientemente y a un número igual de controles, realizándose entrevistas que cubrieron historias residenciales y ocupacionales, exposiciones ambientales, consumo de tabaco, dieta, consumo de alcohol y características demográficas pertinentes. Tras ajustar por edad, sexo, etnia, nivel de educación, consumo de tabaco y alcohol, no se observó una asociación entre el mayor consumo de brócoli y la disminución del riesgo de padecer cáncer gástrico (OR: 1.0; IC95% de 0.7 a 1.7).

El grupo de *Hansson LE, et al. 1993*⁷², llevó a cabo un estudio de casos y controles para evaluar los factores de riesgo de cáncer gástrico en Suecia, en el que realizaron entrevistas personales a 338 de los 456 casos elegibles de cáncer gástrico confirmados histológicamente y a 669 de los 880 control elegibles, muestreados de registros de población y emparejados por edad y sexo. El análisis se centró en 2 períodos de la vida de los sujetos, la adolescencia y los 20 años previos a la entrevista. El análisis, ajustado por la edad, sexo, y estatus socioeconómico, sugiere una asociación inversa entre un consumo más alto de brócoli en comparación a la menor ingesta o no consumo, y el riesgo de padecer cáncer gástrico (OR: 0.63; IC95% de 0.41 a 0.96).

Más recientemente, *Megumi Hara et al. 2003*⁷³, evaluaron la posible asociación entre el riesgo de cánceres gastrointestinales y el consumo de verduras crucíferas y hongos/setas en un estudio de casos y controles multicéntrico en un hospital en una zona agrícola de Japón, incluyendo 149 casos de cáncer de estómago y 287 controles que se emparejaron por edad, sexo y zona residencial. En este estudio se observó una asociación inversa marginal entre el riesgo de cáncer de estómago y el grupo de mayor consumo de brócoli (OR: 0.60; IC 95%: de 0.34 a 1.08).

Un estudio publicado por *Maia E W Morrison et al. 2020*⁷⁴, en la que se investigó la asociación entre la ingesta regular de vegetales crucíferos y el cáncer de estómago, se realizó un estudio de casos y controles en un hospital en el *Roswell Park Comprehensive Cancer Center* en *Buffalo, New York*, que incluyó a 292 pacientes con cáncer de estómago y 1.168 controles sin cáncer reclutados entre 1992 y 1998 como parte del Sistema de datos de epidemiología del paciente (PEDS). En el estudio se observó una fuerte asociación inversa entre el cáncer de estómago y las ingestas más alta de brócoli crudo en comparación a la ingesta más baja (OR: 0.61; IC95%: de 0.43 a 0.86). Los autores concluyeron que el consumo de brócoli crudo puede estar asociado con una menor probabilidad de desarrollar cáncer de estómago, incluso después de ajustar otras características dietéticas.

No se han encontrado estudios de cohortes que evalúen el impacto del consumo de brócoli en el riesgo de padecer cáncer gástrico.

⁷² Hansson LE, Nyrén O, Bergström R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, Adami HO. Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer*. 1993 Sep 9;55(2):181-9. doi: 10.1002/ijc.2910550203

⁷³ Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Adachi HY, Montani A, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Matsuzawa T, Ikekawa T, Sasaki S, Tsugane S. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer*. 2003;46(2):138-47. doi: 10.1207/S15327914NC4602_06

⁷⁴ Morrison MEW, Joseph JM, McCann SE, Tang L, Almohanna HM, Moysich KB. Cruciferous Vegetable Consumption and Stomach Cancer: A Case-Control Study. *Nutr Cancer*. 2020;72(1):52-61. doi: 10.1080/01635581.2019.1615100

⁷⁵ Graham S, Dayal H, Swanson M, Mittelman A, Wilkinson G. Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Natl Cancer Inst*. 1978 Sep;61(3):709-14



4.2.4.2. Colorrectal

Un estudio publicado por *S Graham et al.* 1978⁷⁵, evaluó la dieta, según lo informado en entrevistas de 256 pacientes varones blancos con cáncer de colon y de 330 pacientes varones blancos con cáncer de recto. Los controles fueron 783 pacientes con enfermedades no neoplásicas del sistema no digestivo distribuidos por edad de manera similar a los pacientes con cáncer de colon y 628 pacientes con enfermedades no neoplásicas no digestivas distribuidos por edad como aquellos con cáncer de recto. Tras el análisis de los datos, los autores concluyeron que existió una asociación inversa entre el consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de colon, pero no con el cáncer de recto.

Sin embargo, en el estudio de *Miller et al.* 1983⁷⁶, que incluyó a 348 pacientes con cáncer de colon, 194 con cáncer de recto, 542 controles del mismo lugar de residencia emparejados individualmente con los casos en función de la edad y el sexo, y una segunda serie control de 535 pacientes quirúrgicos con frecuencia emparejada con los casos, no se observó asociación entre un mayor consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de colon [OR (hombres): 1.0; valor p: 0.48 / OR (mujeres): 1.0; valor p 0.43; n= 348 casos], ni tampoco con el de recto [OR (hombres): 1.0; valor p: 0.34 / OR(mujeres):1.2; valor p: 0.29; n=194 casos].

En el estudio de casos control de *Freudenheim JL, et al.* 1990⁷⁷, realizado en el condado del oeste de *New York*, en pacientes con cáncer primario de recto incidente entre 1978 y 1986, confirmados patológicamente, que se emparejaron con los controles del vecindario por edad y sexo, incluyendo a 277 parejas de casos y controles de hombres y 145 parejas de casos y controles de mujeres, se evaluó la cantidad y frecuencia de consumo de alimentos. Tras el análisis de los datos de consumo habitual de alimentos, los autores concluyeron que el consumo de brócoli se asoció de forma inversa con el riesgo de cáncer rectal en hombres, pero no en mujeres.

Steinmetz KA, et al. 1993⁷⁸, por su parte, realizaron un estudio de casos y controles en Australia, comparando 220 personas con adenocarcinoma de colon confirmado histológicamente, con 438 controles emparejados por edad y sexo. Los casos se identificaron a través del Registro de Cáncer de Australia del Sur (1979-80); los controles fueron seleccionados al azar del censo electoral. Todos los participantes completaron un cuestionario de frecuencia de alimento de 141 ítems. Cuando se analizaron los datos, los autores hallaron que una asociación inversa, aunque no estadísticamente significativa, entre las personas que más brócoli tomaban en comparación con los que no lo hacían (OR: 0,91; IC95% de 0,48 a 1,72).

Por su parte, *Witte JS et al.* 1996⁷⁹, realizaron un estudio de casos y controles en el sur de California, sobre 488 individuos de entre 50 y 74 años que se sometieron a una sigmoidoscopia en 1991-1993, y que fueron emparejados con el fin de evaluar la asociación entre el consumo de hortalizas, frutas y cereales con la incidencia

⁷⁶ Miller AB, Howe GR, Jain M, Craib KJ, Harrison L. Food items and food groups as risk factors in a case-control study of diet and colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1983 Aug 15;32(2):155-61. doi: 10.1002/ijc.2910320204

⁷⁷ Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. A case-control study of diet and rectal cancer in western New York. *Am J Epidemiol*. 1990 Apr;131(4):612-24. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115545

⁷⁸ Steinmetz KA, Potter JD. Food-group consumption and colon cancer in the Adelaide Case-Control Study. I. Vegetables and fruit. *Int J Cancer*. 1993 Mar 12;53(5):711-9. doi: 10.1002/ijc.2910530502. PMID: 8449594.

⁷⁹ Witte JS, Longnecker MP, Bird CL, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol*. 1996 Dec 1;144(11):1015-25. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008872

⁸⁰ Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, Kau IH, Witte JS, Ingles SA, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Glutathione transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 Aug;7(8):647-52. PMID: 9718215.



de pólipos adenomatosos colorrectales. En el análisis de los diferentes tipos de hortalizas, se observó un menor riesgo de pólipos en los consumidores de mayor consumo de brócoli con los que no lo consumían (OR: 0,64; IC95% 0.44-0.92).

Dos años más tarde, el grupo de Lin HJ, et al., 1998⁸⁰ evaluó el consumo de crucíferas y su impacto en el riesgo de cáncer colorrectal, considerando la actividad o no de la enzima glutatión S transferasa (GST). Para ello diseñaron un estudio de casos y controles de entre 50 a 74 años que se sometieron a una sigmoidoscopia durante 1991-1993. El estudio incluyó 459 casos y 507 controles que no tenían pólipos detectados, y una de las conclusiones extraídas respecto del consumo de brócoli, fue que las personas de mayor consumo, unas 3.7 raciones de media a la semana, tenían menos probabilidad de presentar adenomas colorrectales, en comparación con los sujetos que supuestamente nunca comieron brócoli (OR 0.47; IC95%, 0.30-0.73). Cuando se estratificó la muestra según la actividad o no de la GST, ese efecto protector del brócoli, solo se observó en los que no tenían actividad GST, posiblemente debido a la interacción de los isotiocianatos con el gen que codifica para esa enzima.

Unos años más tarde, Slattery ML, et al., 2000⁸¹ hizo la misma evolución que el grupo de Lin HJ, et al., 1998 planteando otro estudio de casos y controles en el que se incluyeron 1.579 casos incidentes de adenocarcinoma de colon y 1.898 controles. Los autores no encontraron una asociación entre el consumo de crucífera y la incidencia de cáncer en general, pero identificaron algunos subgrupos en lo que sí se presentaba un menor riesgo. Ese era el caso de los menores de 55 años que tenían variante de un gen (GSTM-1 nula) asociado a una reducción de la actividad de la GST (OR: 0.23; IC95% de 0,10 a 0,54), siendo el brócoli la crucífera con un efecto inverso mayor (OR: 0.30; IC95% de 0,13 a 0,70); otro grupo sería el de fumadores menores de 65 años, y las personas más jóvenes con una actividad normal de la GST (GSTM-1 presente), con una reducción del riesgo de hasta un 56% en los consumidores de 4 o más raciones de crucíferas a la semana (OR: 0,44; IC95% de 0,19 a 0,99).

El grupo de Lin HJ, et al., 2002⁸² volvió a analizar los datos de los casos reclutados en 1998, pero esta vez incluyendo también la hipótesis demostrada anteriormente con la GSMT1 nula a la variante GSTT1 nula, reforzando los resultados obtenidos entonces y hallando el mayor poder protector del brócoli en las personas con las variantes nulas de los genes GSTM1 y GSTT1, tanto de forma aislada como combinada, en comparación con las personas que disponían de las variantes presentes (no-nulas) de ambos genes (OR: 0,41; IC95% de 0,24 a 0,70).

Richard C. Evans, et al., 2002⁸³, por su parte, condujeron un estudio de casos-control en los que incluyeron 512 casos de cáncer colorrectal y otros tantos controles emparejaron por edad, sexo, médico de atención primaria y código postal. Evaluaron el consumo de alimentos previo al diagnóstico del cáncer, mediante un cuestionario

⁸¹ Slattery ML, Kampman E, Samowitz W, Caan BJ, Potter JD. Interplay between dietary inducers of GST and the GSTM-1 genotype in colon cancer. *Int J Cancer*. 2000 Sep 1;87(5):728-33. PMID: 10925368.

⁸² Lin, H. J., Zhou, H., Dai, A., Huang, H.-F., Lin, J. H., Frankl, H. D., Haile, R. W. (2002). *Glutathione transferase GSTT1, broccoli, and prevalence of colorectal adenomas*. *Pharmacogenetics*, 12(2), 175-179.

⁸³ Evans RC, Fear S, Ashby D, Hackett A, Williams E, Van Der Vliet M, Dunstan FD, Rhodes JM. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. *Gastroenterology*. 2002 Jun;122(7):1784-92. doi: 10.1053/gast.2002.33659. PMID: 12055585.



de frecuencia de 160 ítems, y tras el análisis de los datos, hallaron una asociación inversa estadísticamente significativa entre el consumo de brócoli y el cáncer colorrectal localizado en el lado izquierdo y el recto (OR: 0,61; IC95% de 0,39 a 0,96), aunque la asociación no fue significativa para el cáncer colorrectal en general (OR: 0,67; IC95% de 0,45 a 1,00), ni para el localizado en el colon derecho (OR: 1,00; IC95% de 0,39 a 2,57).

En otro estudio de casos y controles posterior, *Megumi Hara et al.* 2003⁸⁴, evaluaron la asociación entre la incidencia de cánceres gastrointestinales y el consumo de verduras crucíferas y setas/hongos. El estudio se llevó a cabo en un hospital de una zona agrícola de Japón, y se incluyeron 115 casos de cáncer colorrectal que se emparejaron con 230 controles según edad, sexo y zona residencial. Los autores observaron una asociación inversa entre el grupo de mayor consumo de brócoli y el riesgo de cáncer colorrectal (OR: 0,18; IC95% de 0,06 a 0,58).

El equipo de *Genevieve Tse et al.* 2014⁸⁵, que incluyó 7 estudios en su metaanálisis, 5 de ellos de casos-controles, halló que las personas que más brócoli consumían, comparadas con las que no lo hacían o consumían menos, mostró beneficios protectores contra las neoplasias colorrectales que fueron estadísticamente significativos (OR: 0,80; IC95% de 0,65 a 0,99). Algo destacable en este estudio fue que solo el brócoli, de entre las hortalizas crucíferas, mostró una asociación estadísticamente significativa cuando se evaluaron por separado.

Otro estudio de casos y controles realizados ese mismo año por el grupo de *Eman Mohamed Mahfouz et al.*, 2014⁸⁶, evaluó la relación entre factores dietéticos y del estilo de vida y el desarrollo de cáncer colorrectal, incluyendo a 150 pacientes con cáncer colorrectal y a 300 controles emparejados por edad y sexo. Se recopilaron datos socio-demográficos, dietéticos y de estilo de vida, así como los datos médicos asociados a los casos y relativos al cáncer diagnosticado. El análisis de regresión múltiple mostró que los factores con mayor capacidad de proteger frente al cáncer colorrectal fue la actividad física (OR: 0,001; IC95% de 0,001 a 0,0002), más de 5 raciones entre frutas y hortalizas (OR: 0,02; IC95% de 0,008 a 0,09), dietas ricas en calcio (OR: 0,08; IC95% de 0,04 a 0,17), brócoli (OR: 0,11; IC95% de 0,01 a 0,48; valor $p=0,03$), coliflor (OR: 0,30; IC95% de 0,20 a 0,46; $p=0,001$) y col (OR: 0,34; IC 95% de 0,22 a 0,52; $p=0,001$), siguiendo el zumo de frutas (OR: 0,18; IC95% de 0,09 a 0,36) y pescado (OR: 0,38; IC95% de 0,25 a 0,59).

Durante los 5 años de seguimiento de la cohorte de 41.837 mujeres postmenopáusicas de entre 55 y 69 años incluidas en el estudio *Women's Health Study* de Iowa, el equipo de *Steinmetz, K, A, et al.*, 1994⁸⁷ identificó 212 casos de cáncer de colon en el registro

⁸⁴ Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Adachi HY, Montani A, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Matsuzawa T, Ikekawa T, Sasaki S, Tsugane S. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer*. 2003;46(2):138-47. doi: 10.1207/S15327914NC4602_06

⁸⁴⁵ Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2014;66(1):128-39. doi: 10.1080/01635581.2014.852686

⁸⁶ Mahfouz EM, Sadek RR, Abdel-Latif WM, Mosallem FA, Hassan EE. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt. *Cent Eur J Public Health*. 2014 Dec;22(4):215-22. doi: 10.21101/cejph.a3919. PMID: 25622477.

⁸⁷ Steinmetz, K. A., Kushi, L. H., Bostick, R. M., Folsom, A. R., and Potter, J. D. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 139: 1-15, 1994.



estatal. En 1996 se recopilaron los datos de consumo de alimentos mediante un cuestionario de frecuencia de 127 ítems, y tras ajustar por edad y energía, no se halló una asociación significativa entre el consumo de brócoli y la incidencia de cáncer de colon (RR: 1,0; IC95% de 0,7 a 1,7), incluso se observó cierta tendencia al incremento del riesgo, con el mayor consumo de crucíferas en general y coliflor en particular.

4.2.4.3. Páncreas

Solamente se halló un estudio de casos y controles realizado en la República Checa entre 2006 y 2009 y publicado por *Azeem K et al.* 2016⁸⁸, involucrando a tres centros en *Olomouc, Ostrava y Ceske Budejovice*. Se componía de un total de 530 personas, de las cuales 310 tenían cáncer de páncreas y 220 eran controles. En este estudio se encontró un efecto protector del consumo de brócoli frente al cáncer pancreático (OR: 0,37; IC95% de 0,25 a 0,53).

4.2.5. Aparato urinario

4.2.5.1. Próstata

El equipo de *Ambrosini GL et al.* 2008⁸⁸, publicaron los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo que siguió desde 1990 a 1.985 hombres participantes en un programa de prevención del cáncer mediante la toma de suplementos de betacaroteno y retinol. La dieta se evaluó al ingresar al programa. Se identificaron 97 casos de cáncer de próstata durante el seguimiento hasta finales de 2004. Tras analizar el patrón alimentario, se sugirió una disminución del riesgo de cáncer de próstata, aunque no estadísticamente significativa, para los hombres con mayor ingesta de brócoli (RR: 0,56; IC95%: de 0,31 a 1,02).

En otro estudio de cohortes prospectivo, *Victoria A Kirsh et al.* 2007⁹⁰, evaluaron la asociación entre el riesgo de cáncer de próstata y la ingesta de frutas y hortalizas en 29.361 hombres, seguidos durante una media de 4,2 años, detectando 1.338 casos incidentes de cáncer de próstata. El riesgo de cáncer de próstata en estadio de enfermedad extraprostática (tumores en estadio III o IV) disminuyó con el aumento de la ingesta de hortalizas, y esta asociación se explicó principalmente por la ingesta de verduras crucíferas (RR: 0,60; IC95% de 0,36 a 0,98), y en particular por la ingesta de brócoli (RR: 0,55; IC95% de 0,34 a 0,89) y coliflor (RR: 0,48; IC95% de 0,25 a 0,89). Los autores concluyeron que la ingesta alta de brócoli y coliflor puede estar asociada con un riesgo reducido de cáncer de próstata agresivo, particularmente de enfermedad extraprostática.

El equipo de *Maria H Traka et al.* 2019⁹¹ realizó un ensayo controlado de asignación aleatoria publicado por, en el que se evaluó si el consumo durante 1 año de una sopa

⁸⁸ Azeem K, Horáková D, Tomaskova H, Procházka V, Shonová O, Martínek A, Kysely Z, Janout V, Kollárová H. Evaluation of Dietary Habits in the Study of Pancreatic Cancer. *KlinOnkol.* 2016;29(3):196-203. doi: 10.14735/amko2016196

⁸⁹ 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):61-66. doi: 10.1038/sj.pcan.4500979

⁹⁰ Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, Subar AF, Chatterjee N, Johnson CC, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Aug 1;99(15):1200-9. doi: 10.1093/jnci/djm065

⁹¹ Traka MH, Melchini A, Coode-Bate J, Al Kadhi O, Saha S, Defernez M, Troncoso-Rey P, Kibblewhite H, O'Neill CM, Bernuzzi F, Mythen L, Hughes J, Needs PW, Dainty JR, Savva GM, Mills RD, Ball RY, Cooper CS, Mithen RF. Transcriptional changes in prostate of men on active surveillance after a 12-mo glucoraphanin-rich broccoli intervention-results from the Effect of Sulforaphane on prostate CAncerPrEven-



de brócoli rica en glucorafanina podía conducir a cambios en la expresión génica en el tejido prostático de hombres con cáncer de próstata localizado. Un total de 49 hombres en vigilancia activa completaron un estudio de intervención doble ciego aleatorizado paralelo de 3 grupos durante 12 meses y se sometieron a procedimientos de biopsia transperineal y se les realizó una evaluación dietética de inicio al final del estudio. Los pacientes recibieron 1 ración semanal de 300 ml de sopa a base de un brócoli estándar (control) o 1 ración de uno de los dos genotipos de brócoli experimentales con concentraciones mejoradas de glucorafanina, administrando 3 y 7 veces más de esta sustancia activa que el control, respectivamente. En el grupo de control (sopa de brócoli estándar), hubo varios cientos de cambios en la expresión génica en tejido no neoplásico durante los 12 meses. Los cambios se asociaron con un aumento en la expresión de vías potencialmente oncogénicas, incluidos los procesos de inflamación y la transición epitelio-mesenquimal. Los cambios en la expresión génica y las vías oncogénicas asociadas se atenuaron en hombres con la sopa de brócoli rica en glucorafanina de una manera dependiente de la dosis. Aunque el estudio no tenía el poder estadístico suficiente para evaluar la progresión clínica, se observó una tendencia a una asociación inversa entre el consumo de brócoli y la progresión del cáncer. El estudio no informó sobre desenlaces de salud interés, como la ganancia de años de vida, calidad de vida u otros desenlaces.

4.2.5.2. Vejiga

En relación al cáncer de vejiga, *Michaud DS, et al. 1999*⁹², examinaron la ingesta total de frutas y hortalizas, así como la ingesta de algunos de sus subtipos, en relación con el riesgo de cáncer de vejiga en un gran estudio prospectivo de una cohorte de hombres. Se diagnosticaron 252 casos de cáncer de vejiga incidente desde 1986 hasta el 31 de enero, 1996, entre 47.909 hombres inscritos en el *Health Professionals Follow-up Study*. En los resultados se observó que el brócoli fue la verdura crucífera consumida con más frecuencia. En el análisis multivariante, el consumo más alto de brócoli (> 2 veces a la semana) se asoció con una disminución del riesgo de padecer cáncer de vejiga en comparación a la ingesta más baja (<1 vez a la semana) (RR: 0,61; IC95% de 0,42 a 0,87).

En otro estudio publicado por *Li Tang et al. 2010*⁹³, en que se usó información obtenida del Registro de Tumores del Instituto del Cáncer de *Roswell Park*, accediendo a los registros médicos de los pacientes y los datos de cuestionarios de consumo de alimentos recopilados de forma rutinaria, se examinó las posibles asociaciones entre la ingesta de verduras crucíferas y la supervivencia entre los 239 pacientes con cáncer de vejiga incluidos. Después de un promedio de 8 años de seguimiento, se produjeron 179 muertes, 101 de las cuales fueron atribuibles al cáncer de vejiga. Después del ajuste por otros factores pronósticos, se observó una fuerte asociación inversa y significativa entre la mortalidad por cáncer de vejiga y la ingesta de brócoli, en particular la ingesta de brócoli crudo (> 0 = 1 versus <1 ración al mes; HR para

⁹² Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Apr 7;91(7):605-13. doi: 10.1093/jnci/91.7.605

⁹³ Tang L, Zirpoli GR, Guru K, Moysich KB, Zhang Y, Ambrosone CB, McCann SE. Intake of cruciferous vegetables modifies bladder cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jul;19(7):1806-11. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0008



muerte general: 0.57; IC95%: de 0,39 a 0,83; HR para muerte específica por enfermedad: 0,43; IC95%: de 0,25 a 0,74). Los autores concluyeron que es posible que la ingesta de brócoli pueda mejorar la supervivencia de personas con cáncer de vejiga.

4.2.6. Aparato reproductor

El equipo de *Barbone F, et al.* 1993⁹⁴, realizaron un estudio de casos y controles de 168 casos de cáncer de endometrio y 334 controles en *Birmingham*, Alabama, entre junio de 1985 y diciembre de 1988. Los casos se identificaron en el hospital de la universidad de Alabama y en una consulta privada, mientras que los controles se seleccionaron entre las mujeres que asistieron a la clínica de optometría de la universidad. La dieta se evaluó mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria de 116 alimentos para 103 de los casos y 236 de los controles. En el análisis se halló una asociación inversa pero no estadísticamente significativa entre el consumo de brócoli y el cáncer de endometrio (OR: 0.5; IC95% de 0.3 a 1.0).

En otro estudio publicado por *Yang Shen et al.* 2016⁹⁵, cuyo objetivo fue investigar si una dieta vegetariana se correlaciona con una potencial reducción de riesgo de fibromas uterinos, se usaron datos de un estudio de casos y controles realizado en el hospital *Zhongda* de la universidad del sureste, entre febrero de 2010 y diciembre de 2014. Los casos incluyeron 600 mujeres chinas con fibromas uterinos cuyo diagnóstico clínico se remontaba a no más de 1 año, mientras que el grupo de controles incluyó a 600 mujeres sin fibromas uterinos y voluntarias sanas. El análisis multifactorial mostró que las mujeres con fibromas uterinos informaron de un consumo menos frecuente de brócoli (OR: 0,55; IC95% de 0,31 a 0,96). Los autores concluyeron que un alto consumo de brócoli, repollo, col china, tomate y manzana podrían ser un factor protector para los fibromas uterinos.

En un estudio de cohortes publicado por *Margaret A Gates et al.* 2007⁹⁶, en el que se analizó la asociación entre la ingesta de 5 flavonoides dietéticos comunes y la incidencia de cáncer de ovario epitelial entre 66.940 mujeres en el *Nurses' Health Study*, se examinó la ingesta de miricetina, kaempferol, quercetina, luteolina y apigenina de cada participante a partir de datos dietéticos recopilados en múltiples puntos de tiempo. El análisis incluyó 347 casos diagnosticados entre 1984 y 2002, y 950.347 personas-año de seguimiento. Las mujeres que consumieron 2 o más veces por semana brócoli, tuvieron una disminución del 33%, aunque no estadísticamente significativa, en la incidencia de cáncer de ovario, en comparación con las que rara vez consumieron brócoli (RR: 0,67; IC95% de 0,45 a 1,01).

En otro estudio de cohortes prospectivo elaborado por *Chang E. et al.*, 2007⁹⁷, en el que se investigó la asociación entre el consumo nutrientes y alimentos y el riesgo de cáncer de ovario, en las 97.275 mujeres del grupo del Estudio de Maestros de California a los que se le realizó una evaluación dietética como referencia entre 1995-1996. Hasta el 31 de diciembre de 2003, 280 mujeres desarrollaron cáncer de ovario

⁹⁴ M Barbone F, Austin H, Partridge EE. Diet and endometrial cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1993 Feb 15;137(4):393-403. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116687

⁹⁵ Shen Y, Wu Y, Lu Q, Ren M. Vegetarian diet and reduced uterine fibroids risk: A case-control study in Nanjing, China. *J ObstetGynaecol Res.* 2016 Jan;42(1):87-94. doi: 10.1111/jog.12834

⁹⁶ Gates MA, Tworoger SS, Hecht JL, De Vivo I, Rosner B, Hankinson SE. A prospective study of dietary flavonoid intake and incidence of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2007 Nov 15;121(10):2225-32. doi: 10.1002/ijc.22790

⁹⁷ Chang ET, Lee VS, Canchola AJ, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Peel D, Pinder R, Ross RK, Stram DO, West DW, Wright W, Ziogas A, Horn-Ross PL. Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 1;165(7):802-13. doi: 10.1093/aje/kwk065



invasivo. En el análisis multivariante, ajustado por raza, ingesta total de energía, paridad, uso de anticonceptivos orales, ejercicio intenso, consumo de vino y estado menopáusico/uso de terapia hormonal y estratificado por edad al inicio del estudio, no se observó una asociación entre el alto y bajo consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de ovario (RR: 0.91; IC95%: de 0.61 a 1.36).

En un metaanálisis de 2015⁹⁸, en el que se sintetizaron los resultados de ambos estudios de cohortes^{99,100}, se halló una asociación inversa pero no estadísticamente significativa entre un alto consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de ovario (RR: 0.78; IC95% de 0.58 a 1.06).

4.2.7. Tiroides

El grupo de *Ron E et al.* 1987¹⁰¹ llevó a cabo en *Connecticut*, Estados Unidos, un estudio poblacional de casos y controles sobre el cáncer de tiroides, que incluyó a 159 casos y 285 controles. Tras el análisis de datos, los autores observaron que el consumo frecuente de brócoli (entre varias veces a la semana a un consumo diario) se asoció con un menor riesgo de cáncer de tiroides, aunque no estadísticamente significativo (OR: 0,8; *p trend*: 0,20).

Para evaluar el efecto de la dieta en el desarrollo del cáncer de tiroides, el grupo de *Melissa Z Braganza et al.*, 2015¹⁰², condujo un estudio prospectivo sobre la cohorte del *NIH-AARP Diet and Health Study*, que agrupaba a 292.477 personas de entre 51 a 72 años, y que completaron un cuestionario de frecuencia de alimentos de 37 elementos sobre la dieta que solían seguir en la adolescencia (12-13 años) y 10 años antes de entrar en el estudio. Tras evaluar los datos, las personas que consumían una mayor cantidad de brócoli en su mediana de vida, tenían mayor riesgo de padecer cáncer de tiroides que las que no lo consumían (HR: 2.13; IC95% de 1.13 a 3.99; *p trend*<0.01). No obstante, aunque los alimentos como el brócoli aportan bocígenos naturales, no se disponía de datos de consumo de otras verduras crucíferas, también fuentes naturales de estas sustancias, por lo que los autores concluyeron que los resultados deben interpretarse con cautela.

4.2.8. Linfa

Se encontró un estudio de cohorte prospectivo conducido por *Carrie A Thompson et al.* 2010¹⁰³, en el que se evaluó la asociación de diferentes factores con el riesgo de linfoma no Hodgkin (LNH) en general, de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)

⁹⁸ Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):101-9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22

⁹⁹ Gates MA, Tworoger SS, Hecht JL, De Vivo I, Rosner B, Hankinson SE. A prospective study of dietary flavonoid intake and incidence of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2007 Nov 15;121(10):2225-32. doi: 10.1002/ijc.22790

¹⁰⁰ Chang ET, Lee VS, Canchola AJ, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Peel D, Pinder R, Ross RK, Stram DO, West DW, Wright W, Ziogas A, Horn-Ross PL. Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 1;165(7):802-13. doi: 10.1093/aje/kwk065

¹⁰¹ Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987 Jul;79(1):1-12

¹⁰² Braganza MZ, Potischman N, Park Y, Thompson FE, Hollenbeck AR, Kitahara CM. Adolescent and mid-life diet and subsequent risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer.* 2015;137(10):2413-2423. doi:10.1002/ijc.29600

¹⁰³ Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, Vierkant RA, Folsom AR, Ross JA, Cerhan JR. Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-Hodgkin's lymphoma: the Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer.* 2010 Feb 15;126(4):992-1003. doi: 10.1002/ijc.24830



y linfoma folicular específicamente en una cohorte prospectiva de 35.159 mujeres del *Iowa Women's Health Study* con una edad a la inclusión (1986) de entre 55 a 69. La dieta se determinó mediante un cuestionario de frecuencia alimentaria semi-cuantitativo validado. Hasta 2005, se identificaron 415 casos de LNH (incluidos 184 LDCBG y 90 foliculares). Desde una perspectiva alimentaria, una mayor ingesta de brócoli se asoció con un menor riesgo de LNH (RR: 0,72; valor p: 0,018). En general, esta asociación se observó principalmente para el linfoma folicular y fue más débil o no aparente para el LDCBG.

4.3. Cardiovascular

4.3.1. Eventos mayores

En un estudio prospectivo de una cohorte de 34.492 mujeres posmenopáusicas en *Iowa*, el grupo de *Yochum L. et al.*, 1999¹⁰⁴, los autores examinaron la asociación entre la cardiopatía coronaria y la mortalidad por ictus y la ingesta de flavonoides. Tras 10 años de seguimiento, se pudieron documentar 438 muertes por cardiopatía coronaria y 131 muertes por ictus. En el análisis de datos, los autores observaron que los alimentos que más contribuyeron a la ingesta de flavonoides fueron el té (36%), las manzanas (17%) y el brócoli (9%). En cuanto al consumo de brócoli y el riesgo de muerte por enfermedad coronaria, las personas de mayor ingesta, cuando se ajustó por edad y energía de la dieta, tuvieron un riesgo significativamente menor que las que consumían menos o incluían el brócoli en su dieta (RR: 0,57; IC95% de 0,43 a 0,78; p de tendencia = 0,0001). Este menor riesgo se mantuvo cuando se ajustaron los datos por variables no dietéticas (RR: 0,53; IC95% de 0,38 a 0,75; p para tendencia = 0,0001). Para confirmar esta asociación, el análisis multivariante incorporó un ajuste adicional de las variables dietéticas, que no tuvo un efecto significativo, manteniéndose la relación inversa entre el mayor consumo de brócoli y muerte por cardiopatía cardíaca (RR: 0,52; IC95% de 0,37 a 0,74; p para la tendencia = 0,0001). Sin embargo, la ingesta de brócoli (p para la tendencia = 0,23), no se asoció con la mortalidad por accidente cerebrovascular.

En su estudio prospectivo *Howard D Sesso, et al*; 2003¹⁰⁵ sobre una cohorte de mujeres del *Women's Health Study* (n = 38.445) sin enfermedad cardiovascular previa y sin diagnóstico de cáncer, evaluó la asociación entre el consumo de flavonoides, flavonoles y flavonas, y el riesgo cardiovascular. Tras un periodo de seguimiento medio de 6,9 años, se identificaron 519 casos de enfermedades vasculares (ictus, infarto de miocardio y muerte cardiovascular, excluyendo revascularizaciones), y 729 casos totales de enfermedad cardiovascular (ictus, infarto de miocardio, revascularización coronaria, bypass coronario y muerte cardiovascular). Los alimentos que aportaron más flavonoides fueron el té (31,2%) seguido de las cebollas (23,2%), el brócoli (7,8%) y las manzanas (7,7%), mientras que el aporte dietético de kaempferol, fue principalmente a partir del té (57,6%) y el brócoli (25,8%). En el análisis multivariante, se halló que una asociación, aunque no significativa, entre el consumo de brócoli y el desarrollo de enfermedad cardiovascular (RR 0,71; IC95%: 0,44, 1,15), no viéndose mediada por el aporte dietético de flavonoides.

¹⁰⁴ Yochum, L., Kushi, L. H., Meyer, K., & Folsom, A. R. (1999). Dietary Flavonoid Intake and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *American Journal of Epidemiology*, 149(10), 943–949. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009738

¹⁰⁵ Sesso, H. D., Gaziano, J. M., Liu, S., & Buring, J. E. (2003). Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1400–1408. doi:10.1093/ajcn/77.6.1400



También con la hipótesis ingesta de flavonoles y flavonas en relación con el riesgo de infarto de miocardio no mortal y cardiopatía coronaria mortal, *Jennifer Lin, et al.*, 2007¹⁰⁶, evaluaron de forma prospectiva la cohorte 66.360 mujeres del *Nurses' Health Study*, recuperando datos dietéticos de cuestionarios de frecuencia realizados en 1990, 1994 y 1998, para calcular la ingesta media acumulada de flavonoles (quercetina, kaempferol y miricetina) y flavonas (apigenina and luteolina). Durante 12 años de seguimiento (1990-2002), se documentaron 938 infartos de miocardio no mortales y 324 muertes por cardiopatía coronaria. En este caso, los alimentos que más contribuyeron (83,4%) a la ingesta total de flavonoles y flavonas, fueron: el té (35%), las cebollas (23,3%), las manzanas (9,2 %), el brócoli (8,3%), los tomates (5,9%), y productos derivados de las uvas, incluidas las frescas, desecadas y el vino tinto (1,7%). Al analizar los datos, los autores observaron que las mujeres que consumían 5 o más raciones de brócoli por semana tenían menos riesgo de infarto de miocardio no mortal que las consumían 1/2 ración de brócoli por semana o menos, aunque esa asociación no fue estadísticamente significativa (RR: 0,76; IC95% de 0,49 a 1,17; p=0.11), Tampoco se pudo asociar el mayor consumo de brócoli con el riesgo de muerte por cardiopatía coronaria (RR: 0,65; IC95% de 0,30 a 1,44; p=0.05). Los autores concluyeron que una mayor ingesta de flavonoles y flavonas, independientemente de la fuente alimentaria, no se asoció con un menor riesgo de infarto de miocardio no mortal o muerte por cardiopatía coronaria.

4.3.2. Factores de riesgo

El grupo de *Charlotte N. Armah, et al.*, 2012¹⁰⁷, presentó un avance de sus trabajos¹⁰⁸ en un congreso de hipertensión, mostró los resultados de un estudio de intervención dietética de 12 semanas sobre el efecto de una variedad de brócoli alto en glucorafanina sobre la presión arterial y el riesgo de enfermedad cardiovascular y sus biomarcadores. Se reclutó a 48 personas que según el grupo asignado consumieron 400 g de brócoli estándar, brócoli rico en glucorafanina o guisantes. La intervención con la variedad de brócoli experimental se cuantificó en una reducción significativa en el riesgo cardiovascular absoluto a 10 años, en el colesterol total y en el colesterol-LDL, y reducciones en las concentraciones de otros biomarcadores de riesgo como las acil-carnitinas y liso-fosfatidil-colinas. Cuando los resultados se estratificaron por genotipo GSTM1 (gen que codifica para la enzima glutatión S transferasa M1 - GST), se observó una reducción mayor en el riesgo cardiovascular, la presión arterial sistólica y la concentración de liso-fosfatidil-colina en sujetos con genotipos nulos de GSTM1, es decir, en aquellos que no contaban con niveles normales de GST. En esta intervención, la ingesta de brócoli estándar no se asoció con cambios significativo en el riesgo, aunque sí se obtuvo una reducción significativa de la presión sistólica en el grupo de guisantes. Así, la conclusión de los autores respecto el consumo de brócoli, fue que el cultivar una variedad rica en glucorafanina supuso una reducción significativa del riesgo cardiovascular debido principalmente a modificaciones en el metabolismo de los lípidos, pero no en la presión arterial, excepto para el polimorfismo nulo del gen GSMT1.

¹⁰⁶ Lin, J., Rexrode, K. M., Hu, F., Albert, C. M., Chae, C. U., Rimm, E. B., ... Manson, J. E. (2007). Dietary Intakes of Flavonols and Flavones and Coronary Heart Disease in US Women. *American Journal of Epidemiology*, 165(11), 1305–1313. doi:10.1093/aje/kwm016

¹⁰⁷ Armah, C. N., Traka, M. H., Dainty, J. R., Doleman, J. F., Potter, J. F., & Mithen, R. F. (2012). 416 EFFECT OF A HIGH GLUCORAPHANIN BROCCOLI DIET ON BLOOD PRESSURE AND THE CARDIOVASCULAR RISK PROFILE OF AN AT RISK GROUP. *Journal of Hypertension*, 30, e123. doi:10.1097/01.hjh.0000420271.89131.02

¹⁰⁸ Armah, C. N., Traka, M. H., Dainty, J. R., Doleman, J. F., Potter, J. F., & Mithen, R. F. (2012). The effect of a high glucoraphanin broccoli diet on cardiovascular risk profile: a randomised controlled study. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(OCE2). doi:10.1017/S002966511200119x



Por su parte, *Lea Borgi et al.*, 2016¹⁰⁹ condujeron un estudio prospectivo para evaluar la asociación entre el consumo de frutas y hortalizas y el riesgo de hipertensión arterial, y que agrupó a tres de los grandes grupos en seguimiento: el *Nurses' Health Study* (n= 62.175), el *Nurses' Health Study II* (n = 88.475) y el *Health Professionals Follow-up Study* (n= 36.803). Tras el análisis de los datos, ajustado por otros factores de riesgo de hipertensión, se comparó la ingesta alta de frutas y hortalizas con la mínima, es decir, más de 7 raciones a la semana frente a menos de 1 vez al mes, resultando en una reducción significativa del riesgo para las frutas (RR: 0,94; IC95% de 0,90 a 0,99), aunque no para las hortalizas (RR: 0,98; IC95% de 0,94 a 1,01). En los análisis individuales de consumo de frutas y hortalizas, el consumo de al menos 4 raciones a la semana de brócoli, zanahorias, pasas y manzanas, se asoció de forma débil, aunque significativa, con un menor riesgo de debut de hipertensión, cuando se comparaba con consumos menores a 1 ración al mes (RR: 0,94; IC95% de 0,90 a 0,99).

Buris Christiansen, et al., 2010¹¹⁰, condujeron un estudio de intervención para valorar el efecto de los glucosinolatos del brócoli en la funcionalidad endotelial asociada a la hipertensión esencial. El estudio reclutó a 40 individuos hipertensos sin diabetes y con niveles normales de colesterol, que fueron aleatorizados en dos grupos, uno en los que debían ingerir 10 g de brócoli desecado durante 4 semanas y otros en que se debía seguir con su dieta habitual. En el grupo de intervención, la dilatación endotelial mediada por el flujo sanguíneo aumentó del 4% al 5,8%, mientras que en el grupo de control se mantuvo estable (4% al inicio del estudio y 3,9% al final del estudio). Asimismo, no se detectaron cambios significativos en la presión arterial o en las muestras de sangre entre o intra grupos. La presión arterial diastólica se mantuvo sin cambios en ambos grupos, mientras que la presión arterial sistólica mostró una pequeña disminución no significativa (9 mm Hg) en el grupo de brócoli desde un valor de 153 mm Hg al inicio. No obstante, los autores concluyeron que la ingesta diaria de brócoli desecado, no mejoraba la función endotelial en presencia de hipertensión en humanos.

Armah, C. N., et al., 2012¹¹¹, evaluaron la reducción del riesgo cardiovascular en relación al consumo de una variedad de brócoli rico glucorafanina (HG) que relacionaba con niveles de hasta tres veces mayor del isotiocianato sulforafano en plasma que el brócoli estándar, y presentaron un avance de sus resultados en el congreso de la sociedad de nutrición en 2012. Para ello se realizó en *Norfolk*, Reino Unido un ensayo controlado aleatorio de tres grupos paralelos de 12 semanas (doble ciego para dos de los tres grupos) con 48 participantes de 50 a 77 años, que comparó los efectos de una dieta enriquecida con 400 g de brócoli estándar, brócoli HG o 400 g de guisantes, sin otras restricciones dietéticas. La intervención con brócoli HG resultó en una reducción significativa en el riesgo cardiovascular a 10 años (reducción media - 8.1%; IC95% - 1.0, - 15.1, p = 0.03), en el colesterol total (- 0.27 mmolL⁻¹; IC95%, 0.0, - 0.47, p = 0,05), colesterol LDL (- 0.27 mmolL⁻¹; IC95%; - 0,07, - 0,47, p = 0,01), comparado con los valores al inicio del estudio, así como una reducción de la presión

¹⁰⁹ Borgi L, Muraki I, Satija A, Willett WC, Rimm EB, Forman JP. Fruit and Vegetable Consumption and the Incidence of Hypertension in Three Prospective Cohort Studies. *Hypertension*. 2016;67(2):288-293. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06497

¹¹⁰ Christiansen B, BellostasMuguerza N, Petersen AM, Kveiborg B, Madsen CR, Thomas H, Ihlemann N, Sørensen JC, Køber L, Sørensen H, Torp-Pedersen C, Domínguez H. Ingestion of broccoli sprouts does not improve endothelial function in humans with hypertension. *PLoS One*. 2010 Aug 27;5(8):e12461. doi: 10.1371/journal.pone.0012461. PMID: 20805984; PMCID: PMC2929197.

¹¹¹ Armah, C. N., Traka, M. H., Dainty, J. R., Doleman, J. F., Potter, J. F., & Mithen, R. F. (2012). The effect of a high glucoraphanin broccoli diet on cardiovascular risk profile: a randomised controlled study. *Proceedings of the Nutrition Society*, 71(OCE2). doi:10.1017/S002966511200119x



arterial sistólica, aunque no fue significativa (- 2,8 mmHg; IC 95%; + 0,83, - 6,41, p = 0,12). También se observaron cambios en otros biomarcadores de riesgo como las acil-carnitinas y las liso-fosfatidil-colinas. Los cambios en factores de riesgo fueron mayores en los individuos que presentaron al menos un alelo del gen GSMT1 [riesgo cardiovascular a diez años (- 11%; IC95% - 2,8, - 20,6, p = 0,03), colesterol LDL (- 0,30mmolL⁻¹IC95%; - 0,08, - 0,52, p = 0,02), presión arterial sistólica (- 25 mmHg; IC 95%; -1,3, - 8,3, p = 0,01).]. Sin embargo, el grupo de intervención con brócoli estándar, no mostró cambios significativos en su riesgo cardiovascular teórico, ni el resto de biomarcadores asociados, mientras que los que consumieron guisantes redujeron de forma significativa su presión arterial sistólica comparada con los valores basales (reducción media: - 3,7 mmHg; IC95% de - 0,04 a - 7,36; p = 0,05). Estos resultados sugieren que el consumo de brócoli HG se asociaría a una reducción clínicamente significativa en el riesgo cardiovascular de los participantes con riesgo inicial moderado debido principalmente a modificaciones en el metabolismo de los lípidos. Sin embargo, el estudio no ofreció datos sobre la diferencia entre grupos, por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela. De hecho, un año más tarde, el mismo grupo presentó resultados adicionales¹¹², y al comparar los grupos, no encontraron cambios significativos entre los distintos grupos de intervención, para los marcadores de riesgo considerados (riesgo teórico a 10 años, presión arterial, colesterol total o colesterol-LDL). No obstante, en este análisis se evaluó el efecto de la dieta sobre 347 biomarcadores plasmáticos de riesgo cardiovascular e identificaron 2 respuestas fenotípicas discretas en los individuos que consumieron brócoli HG, de un polimorfismo del gen PAPOLG que se asoció a una reducción de la variación en los metabolitos de lípidos y aminoácidos, y en cascadas metabólicas que podrían contribuir a la reducción del riesgo de cáncer.

El mismo grupo *Charlotte N Armah; et al.*,2015¹¹³, realizó otro estudio similar al anterior, pero esta vez se reclutaron 130 voluntarios para dos estudios independientes de intervención dietética paralelos, doble ciego, asignados al azar, y fueron asignados a un grupo que debía consumir durante 12 semanas, 400 g de brócoli estándar o a otro, en que los 400 g de brócoli eran de una variedad rica en glucorafanina (HG). Los lípidos plasmáticos se cuantificaron antes y después de la intervención. En el estudio 1 (37 voluntarios), la dieta de brócoli HG redujo el C-LDL en plasma en un 7,1% (IC del 95%: -1,8%, -12,3%, p = 0,011), mientras que el brócoli estándar redujo el C-LDL en un 1,8% (95% % IC + 3,9%, -7,5%, *ns.*). En el estudio 2 (93 voluntarios), la dieta de brócoli HG resultó en una reducción del 5,1% (IC del 95%: -2,1%, -8,1%, p = 0,001), mientras que el brócoli estándar redujo el C-LDL en un 2,5% (95% IC: + 0,8%, -5,7%, *ns.*). Cuando se combinaron los datos de los dos estudios, la reducción del C-LDL por el brócoli HG fue significativamente mayor que la del brócoli estándar (p = 0,031).

Ese mismo año, en una presentación a un congreso sobre osteoartritis y cartílago, el grupo de *Davidson RK, et al.* 2015¹¹⁴ condujo un estudio de intervención aleatorizado en 40 pacientes programados para reemplazo total de rodilla debido a osteoartritis.

¹¹² Armah CN, Traka MH, Dainty JR, Defernez M, Janssens A, Leung W, Doleman JF, Potter JF, Mithen RF. A diet rich in high-glucoraphanin broccoli interacts with genotype to reduce discordance in plasma metabolite profiles by modulating mitochondrial function. *Am J Clin Nutr.* 2013 Sep;98(3):712-22. doi: 10.3945/ajcn.113.065235. PMID: 23964055; PMCID: PMC3743733.

¹¹³ Armah CN, Derdemezis C, Traka MH, Dainty JR, Doleman JF, Saha S, Leung W, Potter JF, Lovegrove JA, Mithen RF. Diet rich in high glucoraphanin broccoli reduces plasma LDL cholesterol: Evidence from randomised controlled trials. *Mol Nutr Food Res.* 2015 May;59(5):918-26. doi: 10.1002/mnfr.201400863. Epub 2015 Apr 7. PMID: 25851421; PMCID: PMC4692095.

¹¹⁴ R.K. Davidson , S. Gardner , A.M. Bullough , S.E. Butters,L.M. Watts, R. Mithen, A. Cassidy, S. Donell Y. Bao I.M. Clark.DO ISOTHIOCYANATES OBTAINED FROM THE DIET IMPACT ON TISSUES OF THE OSTEOARTHRITIC JOINT?<https://www.oarsijournal.com/action/showPdf?pii=S1063-4584%2815%2900663-9>



Después de un período de lavado con una dieta baja en isotiocianatos (ITC), los pacientes fueron asignados al azar para continuar esa misma dieta o para consumir 100 g de brócoli diarios con alto contenido de glucosinolatos durante 2 semanas más. Los triglicéridos plasmáticos se redujeron significativamente en el grupo de brócoli después de la intervención en comparación con el lavado ($p = 0,0046$), pero no fueron significativamente diferentes en el grupo de brócoli en comparación con el control.

4.4. Estreñimiento y/o microbiota intestinal

Akinori Yanaka et al. 2018¹¹⁵, realizaron un estudio controlado de asignación aleatoria para evaluar el impacto de la ingesta diaria de brócoli rico en sulforafano en la defecación en humanos. 48 personas evaluadas con un sistema de puntuación de estreñimiento mayor de 2 puntos, fueron aleatorizadas para ser asignados por igual al grupo que consumía 20 g brócoli rico en sulforafano crudo ($n = 24$) y a otro que consumía 20g brotes de alfalfa crudos ($n = 24$), durante 4 semanas. Los del grupo de brócoli consumieron 4,4 mg/g diarios de glucosinolatos de sulforafano a través del brócoli, no así los del grupo de alfalfa. La intervención con la variedad de brócoli, pero no la de brotes de alfalfa, mostró una disminución significativa en la duración del puntaje del intento de defecación de 0.96 ffl 0.62 a 0.58 ffl 0.58 ($p = 0,0077$), sugiriendo el brócoli acortaba la duración de la defecación. El consumo de brócoli rico en glucosinolatos, también resultó en una disminución significativa en la puntuación total de estreñimiento de 7.25 ffl 2.83 a 5.17 ffl 3.27 ($p = 0,0017$), lo que indica que la ingesta del alimento se asocia a una defecación suave. Los efectos del brócoli sobre la puntuación total de estreñimiento e intención de defecación persistieron durante 4 semanas después de la interrupción del consumo diario de los 20g de brócoli crudo. Por el contrario, el grupo que consumió los brotes de alfalfa, no vieron afectadas las variables de evaluación de estreñimiento durante el período de estudio. El grupo de brócoli, en contraste con el de alfalfa, experimentó una disminución significativa del porcentaje de *Bifido bacterium* en heces después de la intervención ($p = 0,0498$), aunque se recuperaron los niveles previos después de las 4 semanas de ingesta del brócoli. No se observaron efectos adversos en ninguno de los grupos, mostrando una buena tolerancia a ambas hortalizas consumidas en crudo.

El estudio de *Jennifer L. Kaczmarek et al.* 2019¹¹⁶, tuvo como objetivo determinar el impacto del consumo de brócoli en el microbiota gastrointestinal de 18 adultos sanos. Se realizó un estudio cruzado, aleatorizado y de alimentación controlada que constaba de dos períodos de tratamiento de 18 días separados por un período de lavado de 24 días. Los participantes recibieron una alimentación para mantener su peso a la que se añadieron 200 g de brócoli cocido y 20 g de rábano *daikon* crudo por día. El análisis de diversidad beta, que analiza cuan diferentes son dos comunidades biológicas, indicó que las comunidades bacterianas se vieron afectadas durante la intervención ($P = 0,03$). El consumo de brócoli redujo la abundancia relativa de *Firmicutes* en un 9% en comparación con el control ($P = 0,05$), aumentó la abundancia relativa de *Bacteroidetes* en un 10% en comparación con el control ($P = 0,03$) y aumentó los *Bacteroides* en un 8% en relación con el control ($P = 0,02$).

¹¹⁵ Yanaka A. Daily intake of broccoli sprouts normalizes bowel habits in human healthy subjects. *J Clin Biochem Nutr.* 2018 Jan;62(1):75-82. doi: 10.3164/jcbs.17-42

¹¹⁶ Kaczmarek JL, Liu X, Charron CS, Novotny JA, Jeffery EH, Seifried HE, Ross SA, Miller MJ, Swanson KS, Holscher HD. Broccoli consumption affects the human gastrointestinal microbiota. *J Nutr Biochem.* 2019 Jan;63:27-34. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.015



Además, los efectos fueron más fuertes entre los participantes con índice de masa corporal $<26 \text{ kg} / \text{m}^2$, y dentro de este grupo, hubo asociaciones entre la abundancia relativa de bacterias y los metabolitos de glucosinolatos. La predicción funcional reveló que el consumo de brócoli aumentó las vías involucradas en las funciones del sistema endocrino ($p = 0,05$), transporte y catabolismo ($p = 0,04$) y metabolismo energético ($p = 0,01$). Estos resultados revelan que el consumo de brócoli afecta la composición y función de la microbiota gastrointestinal humana.

4.5. Cataratas

L Brown et al. 1999¹¹⁷, en su estudio de cohortes prospectivo de 8 años de seguimiento en el de un grupo de hombres estadounidenses de entre 45 y 75 años de edad que eran profesionales de la salud ($n = 36.644$), se documentaron 840 casos de extracción de cataratas seniles. Cuando los sujetos se clasificaron conjuntamente según la frecuencia de consumo de alimentos específicos, en los hombres que consumieron brócoli más de 2 veces por semana, tanto a temprana edad como en el momento de la inclusión, no se encontró una asociación significativa para un menor riesgo de cataratas (RR: 0,77; IC 95% de 0,49 a 1,21). Sin embargo, entre los participantes que no cambiaron su ingesta de hortalizas durante 10 años, y en concreto, en los hombres que consumieron brócoli más de 2 veces por semana brócoli se observó un riesgo significativamente menor de extracción de cataratas (RR: 0,77; IC95% de 0,61 a 0,97).

4.6. Función física

Hagan KA et al. 2019¹¹⁸, realizaron un estudio de cohortes en el que se hizo un seguimiento un total de 12.658 hombres del *Health Professionals Follow-Up Study* entre 2008 y 2012. Tras la evaluación de datos, los autores observaron que un mayor consumo de brócoli se asoció con una disminución, aunque no estadísticamente significativa, del deterioro de la función física (capacidad de movilidad e independencia) medido por la escala de función física de SF-36 (OR = 0,71; IC95% de 0,49 a 1,05)..

4.7. Otros estudios con desenlaces subrogados a enfermedades crónicas

Los desenlaces subrogados son biomarcadores frecuentemente sugeridos en investigación para predecir un beneficio o daño clínico basado en evidencia epidemiológica, terapéutica, fisiopatológica u otra evidencia científica, sin que necesariamente se documente un evento que diagnostique una enfermedad concreta. Los biomarcadores, como los de inflamación, resistencia a la insulina, etc., están asociados enfermedades crónicas, y a pesar de su interés como marcador y/o posibles predictores de salud/enfermedad, en esta revisión no se han considerado desenlaces primarios de interés, ya que la asociación entre biomarcadores y

¹¹⁷ Brown L, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber L, Spiegelman D, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr.* 1999 Oct;70(4):517-24. doi: 10.1093/ajcn/70.4.517

¹¹⁸ Hagan KA, Grodstein F. The Alternative Healthy Eating Index and Physical Function Impairment in Men. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(5):459-465. doi: 10.1007/s12603-019-1185-y



desenlaces de salud (enfermedades) resulta demasiado indirecta para luego establecer una relación causal entre factor de exposición (consumo de brócoli) y desenlace de salud (aumento o disminución del riesgo de padecer enfermedades). No obstante, a continuación, se incluyen las referencias recuperadas en esta investigación sobre el impacto del consumo de brócoli sobre distintos biomarcadores:

- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con la inflamación^{119,120}.
- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con la respuesta inmunológica^{121,122,123,124,125}.
- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con la salud ósea o de las articulaciones^{126,127}.
- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con la resistencia a la insulina¹²⁸.
- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con eliminación de contaminantes¹²⁹.
- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con el *Helicobacter pylori*^{130,131,132}.
- Impacto del consumo de brócoli en marcadores relacionados con la funcionalidad tiroidea¹³³.

¹¹⁹ Sudini K, Diette GB, Breyse PN, McCormack MC, Bull D, Biswal S, Zhai S, Brereton N, Peng RD, Matsui EC. A Randomized Controlled Trial of the Effect of Broccoli Sprouts on Antioxidant Gene Expression and Airway Inflammation in Asthmatics. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016 Sep-Oct;4(5):932-40. doi: 10.1016/j.jaip.2016.03.012.

¹²⁰ Riso P, Vendrame S, Del Bo' C, Martini D, Martinetti A, Seregini E, Visioli F, Parolini M, Porrini M. Effect of 10-day broccoli consumption on inflammatory status of young healthy smokers. *Int J Food Sci Nutr.* 2014 Feb;65(1):106-11. doi: 10.3109/09637486.2013.830084

¹²¹ Nguyen B, McDonald G, Fiorentino F, Reeves BC, Kwak J, Pyo S, et al. Consumption of Broccoli Sprouts Attenuates Intracellular P38 Map Kinase and Reactive Oxygen Species Pro-Inflammatory Activation in Human Leukocytes: A Randomised- Controlled Trial. *J Clin Nutr Diet.* 2017; 3(4):25. Doi: 10.4172/2472-1921.100060

¹²² López-Chillón MT, Carazo-Díaz C, Prieto-Merino D, Zafrilla P, Moreno DA, Villaño D. Effects of long-term consumption of broccoli sprouts on inflammatory markers in overweight subjects. *Clin Nutr.* 2019 Apr;38(2):745-752. doi: 10.1016/j.clnu.2018.03.006

¹²³ Bentley-Hewitt KL, Chen RK, Lill RE, Hedderley DI, Herath TD, Matich AJ, McKenzie MJ. Consumption of selenium-enriched broccoli increases cytokine production in human peripheral blood mononuclear cells stimulated ex vivo, a preliminary human intervention study. *Mol Nutr Food Res.* 2014 Dec;58(12):2350-7. doi: 10.1002/mnfr.201400438

¹²⁴ Müller L, Meyer M, Bauer RN, Zhou H, Zhang H, Jones S, Robinette C, Noah TL, Jaspers I. Effect of Broccoli Sprouts and Live Attenuated Influenza Virus on Peripheral Blood Natural Killer Cells: A Randomized, Double-Blind Study. *PLoS One.* 2016 Jan 28;11(1):e0147742. doi: 10.1371/journal.pone.0147742

¹²⁵ Noah TL, Zhang H, Zhou H, Glista-Baker E, Müller L, Bauer RN, Meyer M, Murphy PC, Jones S, Letang B, Robinette C, Jaspers I. Effect of broccoli sprouts on nasal response to live attenuated influenza virus in smokers: a randomized, double-blind study. *PLoS One.* 2014 Jun 9;9(6):e98671. doi: 10.1371/journal.pone.0098671

¹²⁶ Davidson RK, Gardner S, Bullough AM, Butters SE, Watts LM, Mithen R, et al. Do isothiocyanates obtained from the diet impact on tissues of the osteoarthritic joint?. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2015; 23: A339.

¹²⁷ O'Sullivan SM, Galvin K, Heneghan C, Davidson R, Clark I, Lucey AJ. Does daily consumption of vitamin K1 from cruciferous vegetables reach the circulation and the knee joint? *Proceedings of the Nutrition Society.* 2018; 77 (OCE3): E68. doi:10.1017/S0029665118000721

¹²⁸ Ballance S, Knutsen SH, Fosvold ØW, Wickham M, Trenado CD, Monro J. Glycaemic and insulinaemic response to mashed potato alone, or with broccoli, broccoli fibre or cellulose in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2018 Feb;57(1):199-207. doi: 10.1007/s00394-016-1309-7

¹²⁹ Egner PA, Chen JG, Zarth AT, Ng DK, Wang JB, Kensler KH, Jacobson LP, Muñoz A, Johnson JL, Groopman JD, Fahey JW, Talalay P, Zhu J, Chen TY, Qian GS, Carmella SG, Hecht SS, Kensler TW. Rapid and sustainable detoxification of airborne pollutants by broccoli sprout beverage: results of a randomized clinical trial in China. *Cancer Prev Res (Phila).* 2014 Aug;7(8):813-823. doi: 10.1158/1940-6207.CCR-14-0103

¹³⁰ Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. Oral broccoli sprouts for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a preliminary report. *Dig Dis Sci.* 2004 Aug;49(7-8):1088-90. doi: 10.1023/b:ddas.0000037792.04787.8a

¹³¹ Opekun AR, Yeh CW, Opekun JL, Graham DY. In vivo tests of natural therapy, Tibetan yogurt or fresh broccoli, for *Helicobacter pylori* infection. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005 Jun;27(5):327-9. doi: 10.1358/mf.2005.27.5.896760.

¹³² UMIN-CTR Clinical Trial Registry: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037019

¹³³ Chartoumpakis DV, Ziros PG, Chen JG, Groopman JD, Kensler TW, Sykiotis GP. Broccoli sprout beverage is safe for thyroid hormonal and autoimmune status: Results of a 12-week randomized trial. *Food Chem Toxicol.* 2019 Apr;126:1-6. doi: 10.1016/j.fct.2019.02.004



5. Discusión

Aunque el impacto del consumo de brócoli ha sido extensivamente evaluado en distintos desenlaces de salud, su relación con el riesgo de cáncer ha sido el más estudiado. Cabe mencionar que 41 estudios de 69 recuperados en esta revisión versaban sobre el impacto del consumo de brócoli en el riesgo de cáncer, mientras 28 artículos versaron sobre otros desenlaces de interés.

En relación al riesgo de cáncer (independientemente de su localización), la revisión de estudios de casos y controles de *Verhoeven et al.* 1996¹³⁴ sugirió que en su mayoría (10/14 estudios), un alto consumo de brócoli se asoció de forma estadísticamente significativa con una menor probabilidad de desarrollar cáncer. Sin embargo, en al menos 2 estudios de grandes cohortes (*Colditz et al.* 1985¹³⁵ y *Lu Wang et al.* 2009¹³⁶) no se halló una asociación inversa que fuera estadísticamente significativa entre consumo de brócoli y cáncer (cualquier tipo).

Un escenario parecido se observa para el cáncer de pulmón y del tracto respiratorio. En 4 de 5 estudios de casos y controles (*Fontham et al.* 1988¹³⁷, *Mettlin C. et al.* 1989¹³⁸, *Goodman MT et al.* 1992¹³⁹, *Tarrazo-Antelo AM et al.* 2014¹⁴⁰) se sugiere que existe una relación inversa y estadísticamente significativa entre un alto consumo de brócoli y el cáncer de pulmón, aunque en 1 estudio no se encontró asociación (*Graham Set al.* 1981¹⁴¹). Sin embargo, de nuevo, en un gran estudio de cohortes (*Steinmetz KA et al.* 1993¹⁴²) no se encontró una asociación significativa entre el consumo de brócoli y el cáncer de pulmón.

Para el cáncer gástrico, solamente se hallaron estudios de casos y controles. En este caso sólo en 2 de los 5 estudios se halló una asociación inversa y estadísticamente significativa (*Hansson et al.* 1993¹⁴³, *Maia E W Morrison et al.* 2020¹⁴⁴).

Para el cáncer colorrectal, se halló una asociación inversa y estadísticamente significativa en 9 de 11 estudios de casos y controles (*Graham et al.* 1978¹⁴⁵, *Freudenheim et*

¹³⁴Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996 Sep;5(9):733-48

¹³⁵Colditz GA, Branch LG, Lipnick RJ, Willett WC, Rosner B, Posner BM, Hennekens CH. Increased green and yellow vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1985 Jan;41(1):32-6. doi: 10.1093/ajcn/41.1.32

¹³⁶Wang L, Lee IM, Zhang SM, Blumberg JB, Buring JE, Sesso HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones, and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):905-12. doi: 10.3945/ajcn.2008.26913

¹³⁷Fontham ET, Pickle LW, Haenszel W, Correa P, Lin YP, Falk RT. Dietary vitamins A and C and lung cancer risk in Louisiana. *Cancer.* 1988 Nov 15;62(10):2267-73. doi: 10.1002/1097-0142(19881115)62:10<2267::aid-cnrcr2820621033>3.0.co

¹³⁸Mettlin C. Milk drinking, other beverage habits, and lung cancer risk. *Int J Cancer.* 1989 Apr 15;43(4):608-12. doi: 10.1002/ijc.2910430412

¹³⁹Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR, Yoshizawa CN, Le Marchand L, Hankin JH. Dietary factors in lung cancer prognosis. *Eur J Cancer.* 1992;28(2-3):495-501. doi: 10.1016/s0959-8049(05)80086-3

¹⁴⁰Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, Abal Arca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutr Cancer.* 2014;66(6):1030-7. doi: 10.1080/01635581.2014.936951

¹⁴¹Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol.* 1981 Jun;113(6):675-80. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a

¹⁴²Steinmetz KA, Potter JD, Folsom AR. Vegetables, fruit, and lung cancer in the Iowa Women's Health Study. *Cancer Res.* 1993 Feb 1;53(3):536-43

¹⁴³Hansson LE, Nyrén O, Bergström R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, Adami HO. Diet and risk of gastric cancer. A population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer.* 1993 Sep 9;55(2):181-9. doi: 10.1002/ijc.2910550203

¹⁴⁴Morrison MEW, Joseph JM, McCann SE, Tang L, Almohanna HM, Moysich KB. Cruciferous Vegetable Consumption and Stomach Cancer: A Case-Control Study. *Nutr Cancer.* 2020;72(1):52-61. doi: 10.1080/01635581.2019.1615100

¹⁴⁵Graham S, Dayal H, Swanson M, Mittelman A, Wilkinson G. Diet in the epidemiology of cancer of the colon and rectum. *J Natl Cancer Inst.* 1978 Sep;61(3):709-14



al. 1990¹⁴⁶, Witte JS et al. 1996¹⁴⁷, Lin HJ, et al., 1998¹⁴⁸, Slattery ML, et al., 2000¹⁴⁹, Lin HJ, et al., 2002¹⁵⁰, Richard C. Evans, et al., 2002¹⁵¹, Megumi Hara et al. 2003¹⁵², Eman Mohamed Mahfouz et al., 2014¹⁵³), y de forma importante, en uno de ellos sólo se encontró asociación significativa para cáncer colorrectal localizado en el lado izquierdo y en el recto (Richard C. Evans, et al., 2002¹⁵⁴). Una vez más, en un gran estudio de cohortes, no se encontró una asociación inversa estadísticamente significativa (de Steinmetz, KA, et al., 1994¹⁵⁵) entre el consumo de brócoli y el cáncer colorrectal.

Para el cáncer de mama, se encontró un estudio de cohortes prospectivo (*Nurses Health Study II*; 2005¹⁵⁶) que no halló una asociación estadísticamente significativa entre el mayor consumo de brócoli y el riesgo de padecer cáncer de mama.

Sin embargo, para el cáncer de páncreas, el único estudio de casos y controles (Azeem K et al. 2016¹⁵⁷) recuperado, halló una asociación inversa y estadísticamente significativa entre un mayor consumo de brócoli y el cáncer de páncreas (menor riesgo).

Para los cánceres del aparato urinario, se hallaron 3 estudios de cohortes prospectivos, 2 estudios sobre cáncer de próstata y 2 sobre cáncer de vejiga. Por un lado, solamente en uno de los 2 estudios disponibles se halló una asociación inversa y estadísticamente significativa entre un mayor consumo de brócoli y un menor riesgo de cáncer de próstata (Victoria A Kirsh et al. 2007¹⁵⁸). Por otro lado, un estudio de cohortes sugiere que un mayor consumo de brócoli podría disminuir el riesgo de padecer cáncer de vejiga (Michaud et al. 1999¹⁵⁹) y otro que el consumo de brócoli podría aumentar la supervivencia en pacientes con este tipo de cáncer (Li Tang et al. 2010¹⁶⁰), aunque el estudio que soporta esta última afirmación es un estudio pequeño.

¹⁴⁶Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. A case-control study of diet and rectal cancer in western New York. *Am J Epidemiol.* 1990 Apr;131(4):612-24. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115545

¹⁴⁷Witte JS, Longnecker MP, Bird CL, Lee ER, Frankl HD, Haile RW. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. *Am J Epidemiol.* 1996 Dec 1;144(11):1015-25. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008872

¹⁴⁸Lin HJ, Probst-Hensch NM, Louie AD, Kau IH, Witte JS, Ingles SA, Frankl HD, Lee ER, Haile RW. Glutathione transferase null genotype, broccoli, and lower prevalence of colorectal adenomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Aug;7(8):647-52. PMID: 9718215.

¹⁴⁹Slattery ML, Kampman E, Samowitz W, Caan BJ, Potter JD. Interplay between dietary inducers of GST and the GSTM-1 genotype in colon cancer. *Int J Cancer.* 2000 Sep 1;87(5):728-33. PMID: 10925368.

¹⁵⁰Lin, H. J., Zhou, H., Dai, A., Huang, H.-F., Lin, J. H., Frankl, H. D., Haile, R. W. (2002). Glutathione transferase GSTT1, broccoli, and prevalence of colorectal adenomas. *Pharmacogenetics*, 12(2), 175–179.

¹⁵¹Evans RC, Fear S, Ashby D, Hackett A, Williams E, Van Der Vliet M, Dunstan FD, Rhodes JM. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. *Gastroenterology.* 2002 Jun;122(7):1784-92. doi: 10.1053/gast.2002.33659. PMID: 12055585.

¹⁵²Hara M, Hanaoka T, Kobayashi M, Otani T, Adachi HY, Montani A, Natsukawa S, Shaura K, Koizumi Y, Kasuga Y, Matsuzawa T, Ikekawa T, Sasaki S, Tsugane S. Cruciferous vegetables, mushrooms, and gastrointestinal cancer risks in a multicenter, hospital-based case-control study in Japan. *Nutr Cancer.* 2003;46(2):138-47. doi: 10.1207/S15327914NC4602_06

¹⁵³Mahfouz EM, Sadek RR, Abdel-Latif WM, Mosallem FA, Hassan EE. The role of dietary and lifestyle factors in the development of colorectal cancer: case control study in Minia, Egypt. *Cent Eur J Public Health.* 2014 Dec;22(4):215-22. doi: 10.21101/cejph.a3919. PMID: 25622477.

¹⁵⁴Evans RC, Fear S, Ashby D, Hackett A, Williams E, Van Der Vliet M, Dunstan FD, Rhodes JM. Diet and colorectal cancer: an investigation of the lectin/galactose hypothesis. *Gastroenterology.* 2002 Jun;122(7):1784-92. doi: 10.1053/gast.2002.33659. PMID: 12055585.

¹⁵⁵Steinmetz, K. A., Kushi, L. H., Bostick, R. M., Folsom, A. R., and Potter, J. D. Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women's Health Stud). *Am. J. Epidemiol.*, 139: 1-15, 1994.

¹⁵⁶Adebamowo CA, Cho E, Sampson L, Katan MB, Spiegelman D, Willett WC, Holmes MD. Dietary flavonols and flavonol-rich foods intake and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2005 Apr 20;114(4):628-33. doi: 10.1002/ijc.20741

¹⁵⁷Azeem K, Horáková D, Tomaskova H, Procházka V, Shonová O, Martínek A, Kysely Z, Janout V, Kollárová H. Evaluation of Dietary Habits in the Study of Pancreatic Cancer. *KlinOnkol.* 2016;29(3):196-203. doi: 10.14735/amko2016196

¹⁵⁸Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, Subar AF, Chatterjee N, Johnson CC, Hayes RB; Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Aug 1;99(15):1200-9. doi: 10.1093/jnci/djm065

¹⁵⁹Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Apr 7;91(7):605-13. doi: 10.1093/jnci/91.7.605

¹⁶⁰Tang L, Zirpoli GR, Guru K, Moysich KB, Zhang Y, Ambrosone CB, McCann SE. Intake of cruciferous vegetables modifies bladder cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jul;19(7):1806-11. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0008



En relación al cáncer del aparato reproductor, los datos de un estudio de casos y controles (*Yang Shen et al. 2016*¹⁶¹) sugiere que un mayor consumo de brócoli (entre otras hortalizas), podría ser un factor protector contra los fibromas uterinos. Sin embargo, en un estudio de casos y controles (*Barbone F et al. 1993*¹⁶²), el consumo elevado de brócoli se asoció de forma inversa pero no estadísticamente significativa con el cáncer de endometrio, y en los estudios de cohortes (*Margaret A Gates et al. 2007*¹⁶³, *Chang E. et al., 2007*¹⁶⁴) no se halló una asociación inversa y estadísticamente significativa con el riesgo de padecer cáncer de ovario. En una revisión con metaanálisis (*Hu Jet al. 2015*¹⁶⁵) en la que se sintetizaron los resultados de estos 2 estudios de cohortes, halló una asociación inversa pero no estadísticamente significativa entre el consumo de una alta ingesta de brócoli y el riesgo de cáncer de ovario.

Sobre el riesgo de cáncer de tiroides, un estudio de recuperado casos y controles (*Ron E et al. 1987*¹⁶⁶) no sugiere la existencia de una asociación entre consumo de brócoli y cáncer de tiroides, y a pesar de que un estudio de cohortes prospectivo (*Melissa Z Braganza et al., 2015*¹⁶⁷) sugiere que el consumo de brócoli podría estar asociado a un mayor riesgo de cáncer de tiroides, los propios autores del estudio concluyeron que estos resultados podrían estar sesgados por la presencia de otros bocígenos naturales.

Para el riesgo de cáncer linfático, un estudio de cohortes (*Carrie A Thompson et al. 2010*¹⁶⁸) sugiere que el consumo de brócoli podría estar asociado a un menor riesgo de padecer linfoma no Hodgkin y linfoma folicular, pero sería menos evidente para el linfoma difuso de células B grandes.

En relación al impacto del consumo de brócoli en el riesgo cardiovascular, los resultados son contradictorios. Un estudio de cohortes en mujeres postmenopáusicas (*Yochum L. et al., 1999*¹⁶⁹) sugiere que un mayor consumo de brócoli está asociado de forma estadísticamente significativa con un menor riesgo de eventos cardiovasculares, sin embargo, en otros 2 estudio de cohortes (*Jennifer Lin, et al., 2007*¹⁷⁰, *Howard D Sesso, et al; 2003*¹⁷¹), se observó una asociación

¹⁶¹ Shen Y, Wu Y, Lu Q, Ren M. Vegetarian diet and reduced uterine fibroids risk: A case-control study in Nanjing, China. *J ObstetGynaecol Res.* 2016 Jan;42(1):87-94. doi: 10.1111/jog.12834

¹⁶² Barbone F, Austin H, Partridge EE. Diet and endometrial cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 1993 Feb 15;137(4):393-403. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116687

¹⁶³ Gates MA, Tworoger SS, Hecht JL, De Vivo I, Rosner B, Hankinson SE. A prospective study of dietary flavonoid intake and incidence of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2007 Nov 15;121(10):2225-32. doi: 10.1002/ijc.22790

¹⁶⁴ Chang ET, Lee VS, Canchola AJ, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Peel D, Pinder R, Ross RK, Stram DO, West DW, Wright W, Ziogas A, Horn-Ross PL. Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol.* 2007 Apr 1;165(7):802-13. doi: 10.1093/aje/kwk065

¹⁶⁴⁵ Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):101-9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22

¹⁶⁶ Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1987 Jul;79(1):1-12

¹⁶⁷ Braganza MZ, Potischman N, Park Y, Thompson FE, Hollenbeck AR, Kitahara CM. Adolescent and mid-life diet and subsequent risk of thyroid cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer.* 2015;137(10):2413-2423. doi:10.1002/ijc.29600

¹⁶⁸ Thompson CA, Habermann TM, Wang AH, Vierkant RA, Folsom AR, Ross JA, Cerhan JR. Antioxidant intake from fruits, vegetables and other sources and risk of non-Hodgkin's lymphoma: the Iowa Women's Health Study. *Int J Cancer.* 2010 Feb 15;126(4):992-1003. doi: 10.1002/ijc.24830

¹⁶⁹ Yochum, L., Kushi, L. H., Meyer, K., & Folsom, A. R. (1999). Dietary Flavonoid Intake and Risk of Cardiovascular Disease in Postmenopausal Women. *American Journal of Epidemiology*, 149(10), 943–949. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009738

¹⁷⁰ Lin, J., Rexrode, K. M., Hu, F., Albert, C. M., Chae, C. U., Rimm, E. B., ... Manson, J. E. (2007). Dietary Intakes of Flavonols and Flavones and Coronary Heart Disease in US Women. *American Journal of Epidemiology*, 165(11), 1305–1313. doi:10.1093/aje/kwm016

¹⁷¹ Sesso, H. D., Gaziano, J. M., Liu, S., & Buring, J. E. (2003). Flavonoid intake and the risk of cardiovascular disease in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 77(6), 1400–1408. doi:10.1093/ajcn/77.6.1400



inversa pero no estadísticamente significativa. Asimismo, los estudios recuperados sugieren que el consumo de brócoli podría tener un impacto positivo en el colesterol sanguíneo, disminuyendo sus niveles, y muestra resultados contradictorios para presión arterial y otros factores de riesgo.

Según un estudio controlado aleatorizado con una muestra pequeña (*Akinori Yanaka et al. 2018*¹⁷²) el consumo de brócoli podría disminuir el estreñimiento y otros, también con una muestra pequeña, (*Jennifer L. Kaczmarek et al. 2019*¹⁷³) sugirió que podría mejorar la flora intestinal.

Un estudio de cohortes (*L Brown et al. 1999*¹⁷⁴) no encontró asociación entre consumo de brócoli y riesgo de cataratas, y otro estudio de cohortes (*Hagan KA et al. 2019*¹⁷⁵) no halló diferencias en el deterioro de la función física.

Es posible que la presente revisión sea la revisión científica más exhaustiva que existe hasta la fecha y la que abarca todos los desenlaces de interés relacionados con el consumo de brócoli.

En su conjunto, los resultados de esta revisión parecen estar alineados con los resultados de revisiones sistemáticas anteriores, tanto con las revisiones en las que se evalúa el impacto del consumo de la familia de las crucíferas (*Zhenzhen Zhang et al. 2018*¹⁷⁶, *Ian T Johnson et al. 2018*¹⁷⁷, *Genevieve Tse et al. 2013*¹⁷⁸, *Ben Liu et al. 2013*¹⁷⁹, *Liu B, et al., 2013*¹⁸⁰, *Jun Zhao et al. 2013*¹⁸¹, *Jiyi Hu et al. 2015*¹⁸², *Xiaojiao Liu et al. 2013*¹⁸³, *Ben Liu et al. 2012*¹⁸⁴, *Richard Lee Pollock et al. 2016*¹⁸⁵), como en las que

¹⁷² Yanaka A. Daily intake of broccoli sprouts normalizes bowel habits in human healthy subjects. *J Clin Biochem Nutr.* 2018 Jan;62(1):75-82. doi: 10.3164/jcbrn.17-42

¹⁷³ Kaczmarek JL, Liu X, Charron CS, Novotny JA, Jeffery EH, Seifried HE, Ross SA, Miller MJ, Swanson KS, Holscher HD. Broccoli consumption affects the human gastrointestinal microbiota. *J Nutr Biochem.* 2019 Jan;63:27-34. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.09.015

¹⁷⁴ Brown L, Rimm EB, Seddon JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber L, Spiegelman D, Willett WC, Hankinson SE. A prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr.* 1999 Oct;70(4):517-24. doi: 10.1093/ajcn/70.4.517

¹⁷⁵ Hagan KA, Grodstein F. The Alternative Healthy Eating Index and Physical Function Impairment in Men. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(5):459-465. doi: 10.1007/s12603-019-1185-y

¹⁷⁶ Zhang Z, Bergan R, Shannon J, Slatore CG, Bobe G, Takata Y. The Role of Cruciferous Vegetables and Isothiocyanates for Lung Cancer Prevention: Current Status, Challenges, and Future Research Directions. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Sep;62(18):e1700936. doi: 10.1002/mnfr.201700936

¹⁷⁷ Johnson IT. Cruciferous Vegetables and Risk of Cancers of the Gastrointestinal Tract. *Mol Nutr Food Res.* 2018 Sep;62(18):e1701000. doi: 10.1002/mnfr.201701000

¹⁷⁸ Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2014;66(1):128-39. doi: 10.1080/01635581.2014.852686

¹⁷⁹ Liu B, Mao Q, Lin Y, Zhou F, Xie L. The association of cruciferous vegetables intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *World J Urol.* 2013 Feb;31(1):127-33. doi: 10.1007/s00345-012-0850-0

¹⁸⁰ Liu B, Mao Q, Wang X, Zhou F, Luo J, Wang C, Lin Y, Zheng X, Xie L. Cruciferous vegetables consumption and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Nutr Cancer.* 2013;65(5):668-76. doi: 10.1080/01635581.2013.795980

¹⁸¹ Zhao J, Zhao L. Cruciferous vegetables intake is associated with lower risk of renal cell carcinoma: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013 Oct 28;8(10):e75732. doi: 10.1371/journal.pone.0075732

¹⁸² Hu J, Hu Y, Hu Y, Zheng S. Intake of cruciferous vegetables is associated with reduced risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(1):101-9. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.1.22

¹⁸³ Liu X, Lv K. Cruciferous vegetables intake is inversely associated with risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast.* 2013 Jun;22(3):309-13. doi: 10.1016/j.breast.2012.07.013

¹⁸⁴ Liu B, Mao Q, Cao M, Xie L. Cruciferous vegetables intake and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Int J Urol.* 2012 Feb;19(2):134-41. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02906.x

¹⁸⁵ Pollock RL. The effect of green leafy and cruciferous vegetable intake on the incidence of cardiovascular disease: A meta-analysis. *J RSM Cardiovasc Dis.* 2016 Aug 1;5:2048004016661435. doi: 10.1177/2048004016661435



se evalúa el consumo de brócoli (*Genevieve Tse et al.* 2014¹⁸⁶, *QJ Wu et al.* 2013¹⁸⁷, *DT Verhoeven et al.*¹⁸⁸), a saber:

- (a) la asociación entre consumo elevado de brócoli y el riesgo de padecer diferentes enfermedades muestra una tendencia inversa, es decir, a mayor consumo, menor riesgo, sin embargo
- (b) la asociación suele ser estadísticamente significativa en los estudios de casos y controles, pero es marginal (no tan clara) o no estadísticamente significativa en los grandes estudios de cohortes, lo que sugiere que los resultados podrían estar sesgados, y que el grado de sesgo dependería de las limitaciones y fortalezas del diseño de cada uno de los estudios, siendo mayor el riesgo de sesgo en estudios de casos y controles que en estudios de cohortes prospectivos.

Asimismo, hay que tener en cuenta que el nivel de exposición, es decir, ingesta máxima vs. ingesta mínima, varía en función de cada estudio, y que es heterogéneo el método por el que se evaluó el nivel de ingesta de brócoli por el tipo de encuesta o herramienta para cuantificarlo. Por otra parte, también son heterogéneos los grupos de personas en seguimiento cuando se comparan los diferentes estudios, lo que sin lugar a dudas puede contribuir a la inconsistencia de los resultados.

Finalmente, cabe mencionar, que en los estudios en los que se analiza el impacto del consumo de brócoli en función de la presencia de polimorfismos del gen GSTM1 nulo asociado a la inactividad de la glutatión S-transferasa, y por lo tanto, se estudia al aumento potencial del daño oxidativo, los individuos con esa variante presentarían un nivel de protección mayor que otros subgrupos de individuos, en biomarcadores subrogados al riesgo de cáncer y cardiovascular, lo que también podría explicar la inconsistencia e imprecisión de los resultados.

6. Conclusiones

Esta revisión es posible que sea la más exhaustiva realizada hasta el momento por la amplia cobertura de desenlaces de salud relacionados con el consumo de brócoli y por la interpretación diferenciada de los datos de los estudios en función de su diseño.

De forma general, el consumo habitual de brócoli, independientemente de sus variedades, ha mostrado tener una tendencia a asociarse a beneficios en algunas enfermedades y sus biomarcadores.

Sin lugar a dudas, la relación entre el consumo de brócoli y su potencial impacto en la disminución del desarrollo de cánceres ha sido el efecto más estudiado. En este sentido, los estudios de casos y controles sugieren que un elevado consumo de brócoli podría estar asociado con menores casos de diferentes tipos de cáncer. Sin embargo, por un lado, grandes estudios de cohortes, aunque muestran cierta tendencia a una asociación inversa, no lo refrendan de forma sólida (es decir, de manera estadísticamente significativa). Por otro lado, los estudios de intervención, que deberían ofrecer mayor seguridad en el establecimiento de dicha asociación, son mayoritariamente a partir de muestras muy pequeñas como para cumplir con ese fin.

¹⁸⁶ Tse G, Eslick GD. Cruciferous vegetables and risk of colorectal neoplasms: a systematic review and meta-analysis. *NutrCancer*. 2014;66(1):128-39. doi: 10.1080/01635581.2014.852686

¹⁸⁷ Wu QJ, Yang Y, Vogtmann E, Wang J, Han LH, Li HL, Xiang YB. Cruciferous vegetables intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol*. 2013 Apr;24(4):1079-87. doi: 10.1093/annonc/mds601

¹⁸⁸ Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, Verhagen H, van den Brandt PA. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Sep;5(9):733-48



Es posible que el cáncer colorrectal sea el tipo de cáncer que más se vería afectado por el efecto protector del consumo de brócoli, aunque se requiere de más estudios de cohortes que verifiquen esta asociación.

Para otros cánceres del tracto digestivo (cáncer gástrico y de páncreas), del aparato reproductor (cáncer de endometrio y ovario), y de cánceres linfáticos (linfoma no Hodgkin y linfoma folicular) se requieren de más estudios de casos y controles y de cohortes que evalúen el posible beneficio del consumo de brócoli en este tipo de cáncer.

Para el cáncer del tracto respiratorio y del tracto urinario (próstata y vejiga), es incierto que el consumo de brócoli tenga un papel en la disminución del riesgo, pero deben realizarse más estudios de cohortes en los que se evalúe esta asociación ajustando por todos los factores de confusión.

No se han hallado pruebas a favor o en contra de una posible asociación entre un mayor consumo de brócoli y el cáncer de mama.

La controversia sobre el impacto del consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de tiroides (aumento o disminución del riesgo), requiere de una atención especial desde la investigación, con más estudios de casos y controles y más estudios de cohortes que ajusten por todos los factores de confusión y también por afecciones hereditarias para que se pueda tener una hipótesis más robusta sobre la que se seguir investigando sobre el impacto del consumo de brócoli en el cáncer de tiroides.

El potencial efecto protector del consumo de brócoli en la enfermedad cardiovascular, se orientaría a la posible intervención en la modulación de biomarcadores subrogados, entre otros, en las enzimas de la cascada metabólica de estos desenlaces, así como con el nivel de lípidos en plasma, sin embargo, las contradicciones halladas en los estudios de cohortes sugieren incertidumbre sobre el impacto final del consumo de brócoli (de forma independiente del resto de verduras) en el desarrollo de eventos cardiovasculares mayores tanto fatales como no fatales.

El consumo de brócoli podría tener un efecto beneficioso en la prevención y en el tratamiento del estreñimiento, sin embargo, estas conclusiones están basadas en un estudio de intervención pequeño, por lo que se requieren de más estudios que confirmen o refuten los hallazgos.

Es incierto que un mayor consumo de brócoli tenga algún impacto en el riesgo de padecer cataratas, y no se han hallado pruebas a favor de una posible asociación entre un mayor consumo de brócoli y la función física general en personas mayores, es decir en su capacidad de movilidad e independencia.

7. Declaraciones de transparencia y conflictos de interés

La Academia Española de Nutrición y Dietética percibió financiación por parte de la empresa Sakata Seed Ibérica para realizar esta investigación (conflicto de interés institucional, pecuniario), sin embargo, el personal de la Academia tuvo independencia para plantear la investigación (protocolo) según su consideración. Sakata Seed Ibérica y la Academia firmaron un contrato vinculante que obligaba a la Academia presentar los resultados que derivaran de la investigación incluso si estos no eran de interés para la entidad financiadora. Los aspectos relacionados con la declaración transparente de conflictos de interés institucionales para este proyecto fueron expuestos de forma pública en la página web de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Manuel Moñino, Eduard Baladia, Giuseppe Russolillo, Martina Miserachs y Rodrigo Martínez declaran no tener conflictos de interés adicionales relacionados con el tema.



8. Contribución de autores/as

Eduard Baladia elaboró el método para la realización de la revisión. Eduard Baladia generó las estrategias de búsqueda y gestionó el proceso de selección de artículos, supervisando el cribado externo de artículos (con dos investigadoras invitadas) y resolvió las discrepancias de los investigadores invitados. Eduard Baladia hizo una extracción sintética de los resultados más relevantes de los estudios incluidos. Eduard Baladia y Manuel Moñino escribieron el informe, recurriendo a los textos completos para resolver dudas de la síntesis de resultados. Giuseppe Russolillo, Martina Miserachs, y Rodrigo Martínez, completaron la redacción del texto, cuya versión final fue revisada y aceptada por todos los autores. Giuseppe Russolillo y Martina Miserachs fueron los encargados de encontrar financiación para realizar la investigación.

9. Agradecimientos

El equipo investigador desea agradecer a Maria Elena Marqués y Patricia Martínez el trabajo realizado en el cribado (título y *abstract*).

10. Financiación y papel de la entidad financiadora

Este estudio ha sido financiado por Sakata Seed Ibérica. La entidad mostró el interés en realizar una investigación cuyos objetivos fueran evaluar el impacto de la ingesta de brócoli en los desenlaces de salud más relevantes. Los investigadores de la Academia Española de Nutrición y Dietética desarrollaron la metodología y el informe final con independencia. ■



n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutatión S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Tabla 1: Características y resumen de los hallazgos de los estudios incluidos en la revisión sobre el impacto del consumo de brócoli en diferentes desenlaces de salud

Mortalidad por cáncer o incidencia de cáncer general									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Colditz et al. 1985	Estudio de cohortes	1.271	Hombres y mujeres de Massachusetts Edad > 66 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Mortalidad por cáncer (cualquier tipo); n= 42 casos.	34.70 RR: 0,8; IC95% de 0,4 a 1,6	5 años	Edad
Lu Wang et al. 2009	Estudio de cohortes	38.408	Mujeres #45	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Incidentes de cáncer (cualquier tipo); n=3234 casos.	RR: 1,05; IC95%de 0,88 a 1,25	11,5 años	Multivariante
Patrizia Riso et al.2009	ECA cruzado 2 ramas	20	Hombres 50% fumadores	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Grado de rotura de los filamentos de ADN, y daño oxidativo.	Rotura: -22,2%; p <0,0001 Daño: -51,0%; p <0,0001	Dos periodos de 10 días con lavado de 20 días.	-
Patrizia Riso et al.2010	ECA cruzado 2 ramas	27	Hombres fumadores	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Grado de rotura y resistencia de filamentos de ADN.	Rotura: 41%; IC95% de 10% a 72%; Resistencia: 23%; IC95% de 13% a 34%); Mayor protección genotipo nulo GSTM1	Dos periodos de 10 días con lavado de 20 días.	-

Cáncer de mama									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Adebamowo CA, et al 2005	Estudio de cohortes	90.630	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de mama.	RR (ajustado para edad): 1,11; IC95%:de 0,67 a 1,85; RR (ajuste multivariable): 0,99; IC95% de 0,59 a 1,65	5 años	Multivariante



n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutatión S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Cáncer de Pulmón y tracto respiratorio									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Fontham ET, et al. 1988	Casos y controles	1.253 casos 1.274 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de pulmón.	OR: 0,64; IC95% de 0,54 a 0,78	1979- 1982 (3 años)	Multivariante
Mettlin C. et al. 1989	Casos y controles	569 casos (355 hombres /214 mujeres) y 569 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de pulmón.	RR: 0,31; IC95% de 0,16 a 0,57	1989	Multivariante / regresión múltiple
Goodman MT, et al. 1992	Casos y controles	675 casos (463 hombres y 212 mujeres) y 675 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de pulmón	Mujeres → RR: 2,2; p<0,01) Hombres → RR: 1,0; p = 0,37). Supervivencia de cáncer de pulmón de células pequeñas en hombres RR: 2,6; p = 0,02	1989	Multivariante
Graham S et al. 1981	Casos y controles	374 con cáncer de laringe y 381 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de pulmón.	NS	1981	-
Ana Marina Tarrazo-Antelo et al. 2014	Casos y controles	371 casos y 496 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de pulmón.	OR: 0,54; IC95% de 0,35 a 0,84	2004-2008	
Steinmetz KA et al. 1993	Estudio de cohortes	41.837 mujeres	Mujeres 55-69 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de pulmón; n= 179 casos	OR: 0,72; IC95% de 0,40 a 1,29	4 años	Multivariante



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Cáncer de Digestivo									
Gástrico									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Graham S, et al. 1972	Casos y controles	228 casos y 228 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer gástrico.	Asociación inversa NS	2004-2008	
Correa P, et al. 1985	Casos y controles	391 casos y 391 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer gástrico.	OR: 1.0; IC95% de 0,7 a 1,7	1985	Multivariante
Hansson LE, et al. 1993	Casos y controles	338 casos y 669 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer gástrico.	OR: 0,63; IC95% de 0,41 a 0,96	Adolescencia y 20 años previo al estudio	Multivariante
Megumi Hara et al. 2003	Casos y controles	149 casos y 287 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer gástrico.	OR: 0,60; IC 95%: de 0,34 a 1,08	2003	-
Maia EW Morrison et al. 2020	Casos y controles	292 casos	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer gástrico.	OR: 0,61; IC95%: de 0,43 a 0,86	1992-1998	Multivariante
Colorrectal									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
S Graham et al. 1978	Casos y controles	256 cáncer colon y 783 controles; 330 cáncer recto y 628 controles	Hombres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de colon y recto.	Asociación inversa entre el consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de colon, pero no con el cáncer de recto. NS.	1978	-
S Graham et al. 1978	Casos y controles	256 cáncer colon y 783 controles; 330 cáncer recto y 628 controles	Hombres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de colon y recto.	Asociación inversa entre el consumo de brócoli y el riesgo de cáncer de colon, pero no con el cáncer de recto. NS.	1978	-



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Freudenheim JL, et al. 1990	Casos y controles	422 casos (277 hombre y 145 mujeres) y 422 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de recto.	Asoció de forma inversa con el riesgo de cáncer rectal en hombres, pero no en mujeres. NS.	1978- 1986,	-
Steinmetz KA, et al. 1993	Casos y controles	220 casos y 438 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de colon.	OR: 0,91; IC95% de 0,48 a 1,72	1979-1980	-
Witte JS et al. 1996	Casos y controles	488 casos y 488 controles	Hombres y mujeres 50-74 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Pólipos adamantosos.	OR: 0,64; IC95% de 0,44 a 0,92	1991-1993	-
Lin HJ, et al., 1998	Casos y controles	459 casos y 507 controles	Hombres y mujeres 50-74 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Adenomas colorrectales.	OR: 0,47; IC95% de 0,30-0,73; solo para genotipo GSTM1-nulo	1991-1993	-
Slattery ML, et al., 2000	Casos y controles	1579 casos y 1898 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de colon.	OR: 0,30; IC95% de 0,13 a 0,70; solo para genotipo GSTM1 -nulo y edad menor de 55 años	1991-1993	-
Lin HJ, et al., 2002	Casos y controles	459 casos y 507 controles	Hombres y mujeres 50-74 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Adenomas colorrectales.	OR 0,41; IC95%: 0,24 a 0,70 para genotipo GSTM1-nulo y GSTT1-nulo	1991-1993	-
Richard C. Evans, et al., 2002	Casos y controles	512 casos y 512 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer colorrectal.	Cáncer rectal y colon lado izquierdo (OR: 0,61; IC95% de 0,39 a 0,96); colorrectal en general (OR: 0,67; IC95% de 0,45 a 1,00); colon dere-cho (OR: 1,00; IC95% de 0,39 a 2,57).	2002	-
Megumi Hara et al. 2003	Casos y controles	115 casos y 230 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer colorrectal.	OR: 0,18; IC95% de 0,06 a 0,58	2003	-
Eman Mohamed Mahfouz et al., 2014	Casos y controles	150 casos y 300 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer colorrectal.	OR=0,11; IC95% de 0,01 a 0,48; p=0,03	2014	Regresión múltiple
Genevieve Tse et al. 2014	Metaanálisis	5 casos control y 2 cohortes	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer colorrectal.	OR: 0,80; IC95% de 0,65 a 0,99	2014	-
Steinmetz, K, A, et al., 1994	Estudio de cohortes	41.837	Mujeres 55-69 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer colon; n=212 casos	RR: 1,0; IC95% de 0,7 a 1,7	5 años	-



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA; ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutatión S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Páncreas									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Azeem K et al. 2016	Casos y controles	310 casos y 220 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de páncreas.	OR: 0.37; IC95% de 0,25 a 0,5	2006-2009	-

Cáncer de Aparato urinario									
Próstata									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Ambrosini GL et al. 2008	Estudio de cohortes	1985	Hombres en programa de prevención suplementados en beta-carotenos y retinol	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de próstata; n=97.	RR: 0.56; IC95% de 0.31 a 1.0	1990-2004	-
Victoria A Kirsh et al. 2007	Estudio de cohortes	29.361	Hombres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de próstata (tumores en estadio III o IV) n=1.338 casos.	RR: 0.55; IC95% de 0.34 a 0.89	4.2 años	-
Maria H Traka et al. 2019	Intervención doble ciego aleatorizado paralelo de 3 grupos	49	Hombres con cáncer de prósta-ta	Brócoli	Control: 1 r/sem 300 ml sopa brócoli estándar. Inter-vencción 1 y 2: 1 r/sem de brócoli con glucofanina 3 y 7 mayor que el control	Expresión de vías oncogénicas.	Los cambios en la expresión génica y las vías oncogénicas asociadas se atenuaron en hombres con la sopa de brócoli rica en glucofanina de una manera dependiente de la dosis. NS.	1 año	



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LN1 = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Vejiga									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Michaud DS, et al. 1999,	Estudio de cohortes	49.909	Hombres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de vejiga	Los cambios en la expresión génica y las vías oncogénicas asociadas se atenuaron en hombres con la sopa de brócoli rica en glucorafanina de una manera dependiente de la dosis. NS.	1 año	
Li Tang et al. 2010	Estudio de cohortes	239	Hombre con cáncer de vejiga	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Supervivencia de paciente con cáncer de vejiga Muertes por cáncer n=101 casos.	Muerte general (HR:0,57; IC95% de 0,39 a 0,83); Muerte específica por enfermedad (HR: 0,43; IC95% de 0,25 a 0,74).	8 años	

Cáncer de Aparato reproductor									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Barbone F, et al. 1993	Casos y controles	103 casos y 236 controles	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de endometrio.	OR: 0,5; IC95% de 0,3 a 1,0	1985-1988	-
Yang Shen et al. 2016	Casos y controles	600 casos y 236 controles	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Fibromas uterinos.	OR: 0,55; IC95% de 0,31 a 0,96	2010-2014	Multivariante
Margaret A Gates et al. 2007	Estudio de cohorte	66.940	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de ovario.	RR: 0,67; IC95% de 0,45 a 1,01	1984-2002	
Chang E. et al., 2007	Estudio de cohorte	97.275	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de ovario.	RR: 0,91; IC95% de 0,61 a 1,36	1995-2003	Multivariante
Hu J, et al. 2015	Metaanálisis	2 estudios de cohorte	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de ovario.	RR: 0,78; IC95% de 0,58 a 1,06	2015	Multivariante



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Cáncer de Tiroides									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Ron E et al. 1987	Casos y controles	159 casos y 285 controles	Hombres y mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de tiroides.	OR: 0,8; p trend: 0,20	1987	-
Melissa Z Braganza et al., 2015	Estudio de cohorte	292.477	Hombres y mujeres de 51-52 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cáncer de tiroides.	HR: 2.13; IC95% de 1.13 a 3.99; p trend<0,01.	-	-

Cáncer Linfoide									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Carrie A Thompson et al. 2010	Estudio de cohorte	35.159	Mujeres 55-69	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	linfoma no Hodgkin (LNH), linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) y linfoma folicular (LF) ⁿ = 415 LNH; 184 LDCBG y 90 LF casos.	LNH (RR: 0,72; valor p: 0,018). principalmente para el linfoma folicular y más débil o no aparente para el LDCBG.	1986-2005	-



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Enfermedad cardiovascular y factores de riesgo									
Eventos mayores									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Yochum L. et al., 1999	Estudio de cohorte	34.492	Mujeres posmenopáusicas	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cardiopatía coronaria (CC) y la mortalidad por ictus	RR: 0,56; IC95% de 0,31 a 1,0	1990-2004	-
Howard D Sesso, et al; 2003	Estudio de cohorte	38.445	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Enfermedades Cardiovasculares (ECV): n= 729 ECV casos (ictus, infarto de miocardio, revascularización coronaria, bypass coronario y muerte cardiovascular); n=519 casos vasculares (ictus, infarto agudo de miocardio (IAM) y muerte cardiovascular).	Enfermedad cardiovascular (RR: 0,71; IC95% de 0,44 a 1,15)	6.9 años	Multivariante
Jennifer Lin, et al., 2007	Estudio de cohorte	66.360	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	ECV: n=938 casos IAM no mortales y 324 casos de muertes por cardiopatía coronaria.	IAM (RR: 0,76; IC95% de 0,49; a 1,17, p=0.11); Muerte por CC (RR: 0,65; IC95% de 0,30 a 1,44; p=0.05)	12 años	Multivariante



n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Factores de riesgo cardiovascular									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Lea Borgi et al., 2016	Estudio de cohorte	187.723	Mujeres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Hipertensión arterial.	RR: 0,94; IC 95% de 0,90 a 0,99	12 semanas	Multivariante
Charlotte N. Armah, et al., 2012	RCT – tres ramas	48	Hombres y mujeres	Brócoli	Intervención 400 g de brócoli estándar (BE), brócoli rico en glucorafanina (BG) o guisantes.	Hipertensión arterial; riesgo cardio-vascular.	NS.	12 semanas	
Buris Christiansen, et al., 2010	RCT – dos ramas	40	Hombres y mujeres hipertensos	Brócoli	Intervención: 10 g de brócoli desecado	Dilatación endotelial.	No mejora la función endotelial en presencia de hipertensión en humanos.	4 semanas	-
Charlotte N Armah ; et al., 2015	RCT – dos ramas, paralelas doble ciego	130 (estudio 1 – 37; estudio 2: 93)	Hombres y mujeres	Brócoli	Intervención 400 g de brócoli estándar (BE), brócoli rico en glucorafanina (BG)	Hipertensión arterial riesgo cardiovascular.	Estudio 1: el brócoli glucorafanina redujo el C-LDL (-7,1%; IC95% de -1,8% a -12,3%; p = 0,011), vs brócoli estándar redujo el C-LDL (-1,8%; IC95% de 3,9% a -7,5%); Estudio 2: brócoli glucorafanina redujo C-LDL (-5,1%; IC95% de -2,1% a -8,1%; p = 0,001), vs brócoli estándar redujo el C-LDL (-2,5%; IC95% de 0,8% a -5,7%). Eestudio1+Eestudio2: la reducción del C-LDL en BG fue mayor (p = 0,031).	12 semanas	-
Davidson RK, et al. 2015	RCT – dos ramas cruzado	40	Hombres y mujeres pendiente IQ de rodilla	Brócoli	Intervención: 100 g/día de brócoli rico en glucosinolatos	Riesgo cardiovascular.	Los triglicéridos (TG) se redujeron en el grupo de brócoli (p = 0,0046), pero no fueron diferentes entre grupos.	2 semanas	-



Impacto del consumo de brócoli en la salud humana: una revisión científica exhaustiva

n= número de casos; ECA: ensayo controlado de asignación aleatoria; RR = riesgo relativo o ratio de riesgos; OR = Odds ratio o razón de odds; HR = hazard ratio; IC95% = intervalo de confianza al 95%; NS = no suministrado; GSTM1 = gen Glutación S-transferasa Mu 1; LNH = linfoma no Hodgkin; LDCBG = linfoma difuso de células B grandes; LF = linfoma folicular; CC = Cardiopatía coronaria; ECV = enfermedades cardiovasculares; IAM = infarto agudo de miocardio;

Estreñimiento y microbiota intestinal									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Akinori Yanaka et al. 2018	RCT – dos ramas	48	Hombres y mujeres con estreñimiento	Brócoli	Intervención: 20 g/día de brócoli crudo rico en glucosinolatos (BG) y otro con 20 g brotes de alfalfa crudos	Estreñimiento.	BG - disminución duración defecación (de 0.96 ffl0.62 a 0.58 ffl0.58; p = 0.0077); Disminución puntuación estreñimiento (7.25 ffl 2.83 a 5.17 ffl 3.27; p = 0.0017). El efecto persistió tras 4 semanas. BG - disminución de Bifido bacterium en heces después de la intervención (p = 0,0498), pero recuperados a las 4 semanas.	4 semanas	-
Jennifer L. Kaczma-rek et al. 2019	RCT – dos ramas cruzado	18	Hombres y mujeres con estreñimiento	Brócoli	Intervención: 200 g/día de brócoli cocido y 20 g/día rábano daikon crudo por día.	Estreñimiento.	Intervención: redujo Firmicutes en un 9% en comparación con el control (P = 0,05), aumentó la de Bacteroidetes en un 10% en comparación con el control (P = 0,03) y aumentó los Bacteroides en un 8% en relación con el control (P = 0,02). Efectos mayores en IMC < 26kg/m ²	18 días y lavado de 24 días	-
Cataratas									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
L Brown et al. 1999	Estudio de cohorte	36.644	Hombres de 45-75 años	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Cataratas intervenidas n= 840 casos.	Riesgo de cataratas (RR: 0,77; IC95% de 0,49 a 1,21).	8 años	-
Función Física									
Autor; año	Diseño	Muestra (n)	Población	Exposición	Comparación	Outcomes	Tamaño de efecto	Seguimiento	Ajustes
Hagan KA et al. 2019	Estudio de cohorte	12.658	Hombres	Brócoli	Alta ingesta vs baja ingesta	Función física (capacidad de movilidad e independencia).	OR: 0,71; IC95% de 0,49 a 1,05	8 años	-



Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos

