



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

***EVIDENCIA CIENTÍFICA DE LA RELACIÓN
ENTRE LAS CRUCÍFERAS Y LA SALUD:
IMPORTANCIA DE LOS ISOTIOCIANATOS
COMO COMPUESTOS BIOACTIVOS***

Autor: María García de Frutos

Fecha: Junio 2020

Tutor: Laura María Bermejo Lopez

ÍNDICE

1	RESUMEN	3
2	INTRODUCCION	3
2.1	FIBRA DIETÉTICA	4
2.2	VITAMINAS	4
2.3	MINERALES.....	4
2.4	COMPUESTOS FENÓLICOS	5
2.5	CAROTENOIDES	5
2.6	GLUCOSINOLATOS	5
3	OBJETIVO	6
4	MATERIAL Y MÉTODOS	6
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	7
5.1	CÁNCER	8
5.1.1	Cáncer de mama	10
5.1.2	Cáncer de pulmón	10
5.1.3	Cáncer de hígado	10
5.1.4	Cáncer del tracto gastrointestinal	11
5.1.5	Cáncer de próstata	11
5.1.6	Cáncer de vejiga	11
5.2	ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	13
5.3	TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.....	14
5.4	ENFERMEDADES RESPIRATORIAS	15
5.5	DIABETES	15
5.6	ENFERMEDADES DE LA PIEL.....	16
5.7	OSTEOARTRITIS	17
5.8	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	17
6	CONCLUSIÓN	18
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1 RESUMEN

Las crucíferas son una familia de plantas herbáceas importantes por su gran número de especies y variedades comestibles, tales como el brócoli, berro, coliflor, rúcula, etc., las cuales han ido aumentando su producción y venta en países industrializados debido al descubrimiento de posibles beneficios en la salud. Estos vegetales están compuestos por fibra dietética, vitaminas, minerales, compuestos fenólicos, carotenoides y glucosinolatos, pudiendo ser cualquiera de estos componentes responsable de esos efectos beneficiosos. Destacan los glucosinolatos por los productos de su hidrólisis, en concreto los isotiocianatos, que pueden presentar actividades preventivas en enfermedades crónico-degenerativas. En este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica en base a las palabras clave “cruciferous”, “health”, “isothiocyanate” y con los filtros “Review”, “Human” y “últimos 20 años”, obteniendo un total de 51 artículos de los cuales seleccionamos 14 que han sido analizados en profundidad. Tras esta investigación bibliográfica se observa bastante evidencia in vitro e in vivo que muestra los beneficios y mecanismos de acción de los isotiocianatos en el organismo, pero los resultados en humanos no están del todo estudiados. Hasta la fecha la mayoría de los estudios engloban los beneficios en diferentes tipos de cáncer como cáncer mama, de pulmón, del tracto gastrointestinal, de próstata y de vejiga. Los estudios que más apoyan la relación de los isotiocianatos con estos cánceres son epidemiológicos de casos y controles, sin embargo, la evidencia clínica es escasa. En enfermedades cardiovasculares podría actuar en la hipertensión, enfermedad coronaria, además de en las complicaciones vasculares derivadas de la diabetes. En trastornos neurológicos hay evidencia humana en el autismo y la esquizofrenia. Con respecto a las vías aéreas podría actuar en la EPOC, asma y en algunas otras situaciones como gripe y alergia. Sobre la diabetes puede afectar a los niveles de insulina en sangre además de mejorar las complicaciones vasculares. En relación a la piel, posiblemente los isotiocianatos la protejan de la radiación ultravioleta. Por último, la absorción de estos compuestos en las articulaciones podría indicar actuación a nivel de la osteoartritis. La evidencia anteriormente expuesta es poco concluyente en humanos, por lo que se deberían realizar más estudios para confirmar la relación entre los isotiocianatos y la salud humana, y de esta forma incentivar el consumo de las crucíferas como estrategia para la prevención y/o tratamiento de estas enfermedades.

PALABRAS CLAVE: brócoli, crucíferas, isotiocianatos, quimioprevención, salud, sulforafano.

2 INTRODUCCION

La familia Cruciferae (=Brassicaceae) está formada por unos 350 géneros y 3500 especies de plantas herbáceas que se distribuyen sobre todo en regiones templadas del Hemisferio Norte. Se caracterizan por tener hojas simples y alternas, a veces las inferiores en roseta basal, inflorescencias racemosas, flores hermafroditas, y fruto capsular (1). Se les llama crucíferas debido a que las flores de estas plantas poseen todas cuatro sépalos alternados con cuatro pétalos, colocados en forma de cruz (2).

Tienen una gran interés económico por tener un gran número de especies y variedades comestibles, de las cuales también se obtienen aceites seminales, siendo ampliamente cultivadas para la alimentación humana y animal (1). Algunas de estas verduras son comunes en todo el mundo, como la coliflor, el brócoli, el rábano, la rúcula y el repollo (3).

En las últimas décadas, debido al consumo de estos vegetales se ha dado un aumento en su producción y venta en los países industrializados, como consecuencia del reconocimiento de importantes efectos beneficiosos en la salud de las poblaciones que los consumen (2). Destacan China y la India con producciones anuales de coliflor por encima de los cinco millones de toneladas, después Italia con medio millón, seguida de Francia y España con casi cuatrocientas mil toneladas. Del 50% de la producción española repartida en el mercado nacional, según la Encuesta Nacional de Nutrición y Alimentación realizada por el INE, se destaca el consumo de catalanes (2,4 kg/habitantes año), vascos (2,2 kg/habitantes año) y navarros (1,95 kg/habitantes año), mientras que entre los menos consumidores se encuentran los canarios (0,55 kg/habitantes año) y los extremeños (1 kg/habitantes año). La media del conjunto nacional es de 1,55 kg/habitantes año (4).

La composición nutricional de las crucíferas es variable y depende de las condiciones ambientales en la que se desarrolle, de las propiedades del cultivo, de la edad y de la forma de conservación, procesamiento y preparación (2). En general destacan por ser ricas en fibra, vitaminas y minerales, además de altas cantidades de agua y un bajo aporte energético (5). En el caso de las crucíferas son también una excelente fuente de fitoquímicos incluyendo los polifenoles, y los glucosinolatos y sus subproductos (6).

2.1 FIBRA DIETÉTICA

Engloba a una serie de compuestos de alimentos de origen vegetal de variada composición química que tienen en común el no poder ser digeridos por el organismo debido a que se carecen de enzimas capaces de ello. La fermentación de esta fibra dietética conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta incluyendo acetato, propionato y butirato, el cual sirve de fuente de energía para las células epiteliales intestinales. Su potencial para prevenir la carcinogénesis del colon se asocia con efectos antiinflamatorios y antioxidantes, inducción de diferenciación celular, detención del ciclo celular y apoptosis (7).

2.2 VITAMINAS

Son sustancias orgánicas, biológicamente activas, simples y esenciales para el normal funcionamiento de nuestro organismo, debido a su actuación como coenzimas y precursores regulando la mayoría de los procesos del cuerpo (8). Salvo excepciones no pueden sintetizarse en el mismo, por lo que deben de aportarse con la dieta, consumiendo alimentos naturales en los que se encuentran en pequeñas cantidades (8,9). Si no se suministran en los valores adecuados pueden causar una enfermedad carencial específica (9).

Las semillas y los brotes de las crucíferas presentan vitamina B1, B2 y K que es liposoluble y actúa como coenzima implicado en la coagulación sanguínea y metabolismo óseo. También tienen altas cantidades de vitaminas que actúan como antioxidantes, así como tocoferoles (vitamina E), y ácido ascórbico (vitamina C), y vitamina A (6).

2.3 MINERALES

Son sustancias inorgánicas, al igual que las anteriores necesarias para la regulación y mantenimiento de la mayoría de las funciones del organismo (8), y deben de ser aportados por la dieta ya que tampoco pueden ser sintetizados por el organismo (9). Algunos de ellos son requeridos en elevadas cantidades como calcio, fósforo, sodio o potasio. Sin embargo, otros

como el hierro, zinc y cobre, sólo son necesarios en pequeñas cantidades. También hay algunos que son contaminantes como el plomo, cadmio o el mercurio (9).

Las crucíferas son una buena fuente vegetal de los principales minerales, tales como Na, K, Ca, Mg, Cl, P y S y elementos traza como Fe, Zn, Cu, Mn y Se para la nutrición humana (6).

2.4 COMPUESTOS FENÓLICOS

Actualmente se conocen alrededor de unos 8000 polifenoles, clasificados en 16 clases por su variación estructural siendo las más conocidas los estilbenos, lignanos, ácidos fenólicos y flavonoides (10). En las crucíferas sobre todo destacan flavonoides y ácidos fenólicos (11).

Los polifenoles poseen estructuras químicas que favorecen funciones antioxidantes como captación de radicales y quelantes de metales (2). Además, tienen propiedades como antialérgicos, antiinflamatorios, antivirales y anticarcinogénicos (10).

2.5 CAROTENOIDES

Los carotenoides son pigmentos vegetales cuya estructura química es una cadena poliénica 40 átomos de carbono derivada del isopreno. Sus dobles enlaces conjugados absorben excesos de energía procedentes de otras moléculas. Esto se puede atribuir su actividad antioxidante que secuestra especies reactivas de oxígeno (ROS) y radicales libres (12).

Se dividen en dos grupos, los carotenos que tienen únicamente carbono e hidrógeno, y las xantofilas que son los derivados oxigenados de éstos (luteína, zeaxantina, violaxantina) (2).

Aunque el color de los carotenoides está enmascarado por la clorofila, las verduras crucíferas son buena fuente de β -caroteno (precursor de la vitamina A) y luteína (13).

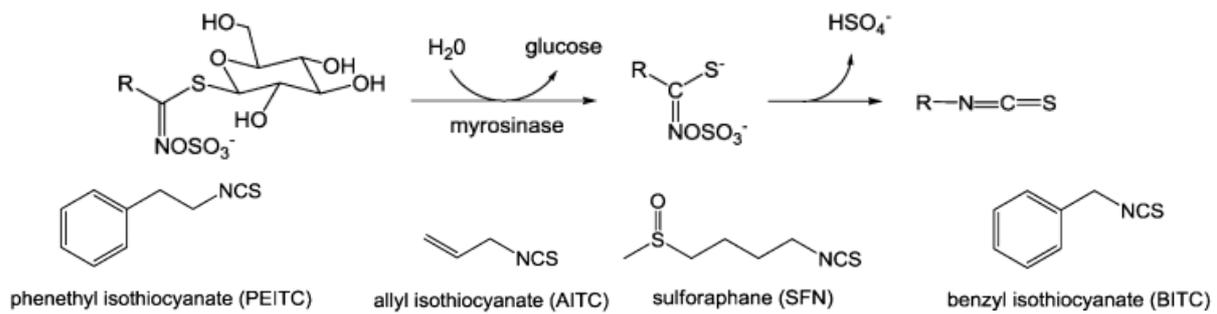
2.6 GLUCOSINOLATOS

Los glucosinolatos son metabolitos secundarios que comparten una estructura básica, la cual consiste en un β -tioglucósido, un grupo oxima sulfonado y una cadena lateral variable derivada de un aminoácido (6). La variabilidad de ésta última determina la existencia de más de 120 glucosinolatos dentro de la familia Cruciferae, siendo responsables de las diferentes propiedades bioquímicas de los mismos (2).

Cuando se rompe el tejido vegetal los glucosinolatos son hidrolizados por las enzimas tioglucosidasas/mirosinasas que contienen las crucíferas dando lugar a varios productos como isotiocianatos (ITC), nitrilos, tiocianatos, epitionitrilos y oxazolidinas. También pueden ser hidrolizados por la tioglucosidasa presente en el colon (2). Principalmente, las actividades biológicas de los glucosinolatos pueden atribuirse a estos productos hidrolíticos, de los que los isotiocianatos son ejemplos destacados (14). Estos pueden presentar actividades quimiopreventivas en enfermedades crónico-degenerativas, junto con cáncer, enfermedades cardiovasculares, neurodegeneración y diabetes (15).

Por otro lado, se ha descrito la existencia de diferentes tipos de ITC (Figura 1): el fenetil isotiocianato (PEITC) de gluconasturtina en berros y wasabi; el isotiocianato de alilo (AITC) derivado de la hidrólisis de sinigrina en repollo, mostaza y rábano picante; el sulfurafano (SFN) de la glucorafanina en el brócoli, la coliflor, las brasicas y la col rizada; y el isotiocianato de bencilo (BITC) de glucotropaeolina en repollo rojo (16).

Figura 1. Generación de ITC a partir de glucosinolatos y estructuras de diferentes tipos de ITC.



Fuente: Cavell et al. (2011) (17)

Actualmente existen diferentes estudios que aportan información que relaciona el consumo de crucíferas con efectos beneficiosos en la salud. La mayoría de estos beneficios parecen estar relacionados con su contenido en glucosinolatos y más en concreto de los ITC. Sin embargo, apenas existen revisiones de dichos efectos de estos compuestos en humanos.

3 OBJETIVO

La finalidad de la presente revisión es consultar la bibliografía existente sobre los isotiocianatos, compuestos resultantes de los glucosinolatos de las crucíferas, y el efecto que puedan tener sobre la salud.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo la presente revisión, durante los meses de febrero y marzo de 2020, se ha realizado una investigación bibliográfica en la base de datos Pubmed. Basándose en el objetivo del trabajo se utilizaron como palabras clave “cruciferous” y “health”, encontrándose en su mayoría estudios sobre los isotiocianatos, por lo que se añadió también como palabra clave “isothiocyanate”. Además, se establecieron como filtros de búsqueda “Review”, “Human” y artículos que hubieran sido publicados en los últimos 20 años, pudiendo obtener así una información con mayor grado de evidencia al respecto. Como resultado de la aplicación de los criterios anteriores quedaron 51 artículos.

Tras la lectura de las 51 revisiones se seleccionaron aquellas relacionadas con el consumo de isotiocianatos o crucíferas en general y sus efectos beneficiosos con respecto a la salud, interpretando como efectos beneficiosos cualquier posible mejora en parámetros o patologías como el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, neurológicas, respiratorias, etc., así como los mecanismos de acción a través de los cuales se producen. Por último, en las 36 revisiones seleccionadas anteriormente, buscamos información sobre la asociación entre los isotiocianatos y la posible mejora en las enfermedades en estudios humanos, escogiendo 14 trabajos, que se pueden encontrar expuestos en la Tabla 1 de dicho trabajo. En el resto de revisiones encontramos estudios in vitro o en modelos animales, algunos de los cuales nos sirvieron de apoyo como posibles explicaciones acerca de posibles mecanismos de acción y para reforzar la evidencia.

Los resultados obtenidos han sido agrupados en función de la patología para profundizar en su discusión y en una mejor comprensión de la evidencia obtenida hasta el momento.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Tabla 1 del presente trabajo muestra los resultados de los estudios de revisión científica en estudios en humanos encontrados hasta la fecha en los que se relaciona los efectos de las crucíferas y/o sus componentes con beneficios sobre la salud.

Tabla 1. Resumen de la evidencia científica sobre los isotiocianatos de las crucíferas y sus beneficios en la salud. Estudios humanos.

Autor	Año	N.º de artículos	Patología en estudio	Conclusión
Smith TJ, Yang CS. (18)	2000	123	Cáncer	Se observa la actividad quimiopreventiva de los isotiocianatos por su actuación en el metabolismo de los xenobióticos
Johnson IT (19)	2002	21	Cáncer	La farmacocinética de isotiocianatos en los individuos y su eficacia anticancerígena dependen de la expresión de glutatión transferasas y otras enzimas de fase II, que están determinados por polimorfismos genéticos.
Conaway CC et al. (20)	2002	169	Cáncer	Los posibles efectos anticancerígenos de los isotiocianatos observados en estudios epidemiológicos y ensayos clínicos pueden estar relacionados con polimorfismos de las enzimas glutatión transferasa.
Fowke JH. (21)	2007	115	Cáncer	Los estudios epidemiológicos, investigaciones básicas y clínicas sugieren que una dieta rica en vegetales crucíferos (isotiocianatos) reducir el riesgo de cáncer.
Kim MK, Park JH. (22)	2009	78	Cáncer	En estudios epidemiológicos se observa la acción de los vegetales crucíferos como fuente de isotiocianatos en distintos tipos de cáncer, además de su respuesta dependiendo de polimorfismos genéticos.
Vasanthi HR et al. (6)	2009	124	Cáncer Cardiovascular	Posibles beneficios para la salud de los isotiocianatos en conjugación con otros fitoconstituyentes, así como anticancerígeno, cardioprotector.
Fimognari C et al. (23)	2012	564	Cardiovascular Enf. Respiratoria	Los isotiocianatos podrían ser preventivos contra varias enfermedades crónicas degenerativas, así como a nivel cardiovascular o en EPOC
James D et al. (24)	2012	79	Cáncer Cardiovascular Enf. Respiratoria	En estudios epidemiológicos y ensayos en humanos se evidencia la inducción de las enzimas fase II por el sulforafano pudiendo influir negativamente en la carcinogenicidad, a nivel cardiovascular y respiratorio.
Yang L et al. (25)	2016	89	Cáncer	Algunos ensayos clínicos muestran la posible relación del sulforafano con la actividad anticancerígena.
Palliyaguru DL et al. (26)	2018	103	Cáncer Diabetes Enf. Piel Neurológico Cardiovascular Enf. Respiratoria	Ensayos clínicos y estudios observacionales evidencian los beneficios de los isotiocianatos en el cáncer (mama, próstata, pulmón, gastrointestinal), la diabetes, enfermedades de la piel, trastornos del desarrollo y comportamiento, y a nivel cardiovascular y respiratorio.
Abbaoui B et al. (27)	2018	181	Cáncer	Estudios epidemiológicos muestran la relación inversa de las crucíferas con el cáncer de vejiga, posiblemente por acción de los isotiocianatos (sulforafano y erucina)
Panjwani AA et al. (28)	2018	53	Autismo Esquizofrenia	En ensayos clínicos se acumula evidencia de que los isotiocianatos (sulforafano), muestran un efecto protector en el desarrollo neurológico (autismo, esquizofrenia).
Vanduchova A et al. (29)	2018	65	Autismo Osteoartritis	Se ha observado que el sulforafano influye en la reducción de los síntomas del autismo, de la carcinogenicidad y además podría tener efectos beneficiosos en la osteoartritis.
Abellán Á et al. (11)	2019	127	Cáncer Diabetes	Los isotiocianatos posiblemente contribuyan en la prevención de las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes, además de actuar como antiinflamatorio, y anticancerígeno.

A continuación, los resultados serán presentados y discutidos en base a la evidencia científica encontrada en estudios en humanos (Tabla 1) en función de los efectos de las crucíferas en las diferentes patologías.

5.1 CÁNCER

Los ITC se han identificado como los principales componentes activos de las verduras crucíferas (30), de manera que la mayoría de los estudios atribuyen los efectos anticancerígenos a éstos. Pero se debe tener en cuenta que hay otros derivados de los glucosinolatos como los indoles (6,21), y otros constituyentes que forman parte de los vegetales crucíferos (polifenoles, vitaminas, minerales, etc.) (6,11) que también pueden contribuir en esos efectos.

Muchos estudios en modelos animales demostraron con la administración de ITC la inhibición de la formación de tumores inducidos por carcinógenos en varios sitios (31). Por ejemplo, uno de los ITC más estudiados es el SFN el cual ha demostrado:

- Reducción de la incidencia, multiplicidad y tasa de desarrollos de los tumores mamarios en ratas que tratadas con dimetilbenzantraceno (DMBA) (6).
- Bloqueo de los tumores del estómago producidos por benzo(a)pireno (BaP) en ratones ICR y reducción de la formación de focos de criptas aberrantes de colon en ratas tratadas con azoximetano (AOM) (6).
- Inhibición del crecimiento de carcinomas de pulmón a partir de tumores benignos en los ratones A/J tratados con carcinógeno de tabaco (mezcla de 3 mmol BaP y 3 mmol 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK)) (32).

Posteriormente, ha surgido evidencia de que los ITC para inhibir la carcinogénesis podrían estar implicados en distintas vías de señalización interconectadas, pertenecientes a la desintoxicación, la apoptosis, el ciclo celular y la regulación epigenética, entre otras (31).

A nivel del metabolismo, la mayoría de los carcinógenos químicos son activados por las **enzimas de fase I** (principalmente CYP 450) dando lugar a moléculas más hidrofílicas que se unen al ADN, ARN o proteínas dañándolas (15). Los ITC inhiben estas enzimas de fase I competitivamente o por su activación metabólica dando lugar a intermedios que se unen a la enzima inactivándola. Por ejemplo, BITC es un potente inhibidor de CYP1A1, 1A2, 2B1 y 2E1 de rata, así como CYP2B6 y 2D6 humanos, debido a su activación (33). Más tarde, se ha descubierto que el SFN inhibe en especial CYP3A4 debido a la inhibición de los receptores de esteroides y xenobióticos (SXR) que median la expresión de la enzima (23). Por otro lado, encontramos las **enzimas de fase II**, cuya inducción por parte de los ITC protege a las células/tejidos de los intermedios cancerígenos al aumentar su conjugación dando lugar a metabolitos inactivos que se excretan fácilmente (6,18). Los ITC interrumpen las interacciones entre el factor nuclear derivado de eritroide 2 similar al 2 (Nrf2) y la proteína asociada a ECH tipo Kelch1 (Keap1) que controla la degradación proteosómica de éste. El Nrf2 libre se transloca al núcleo, se dimeriza e interactúa con ARE y activa la transcripción de genes de fase II aumentando su expresión (23,32,34). Encontramos que BITC, PEITC y SFN aumentan las actividades de GST, NQOR y UDP-glucuronosil transferasa (18).

Todos los mecanismos descritos se dan en la fase de iniciación de la carcinogénesis, pero los ITC también pueden actuar en fases posteriores como la proliferación celular, la apoptosis o la angiogénesis (3).

Diferentes estudios tanto in vitro como en modelos animales han observado que distintos tipos de ITC suprimen el **crecimiento de células tumorales**, aunque sus procesos moleculares son inciertos (31). Existe evidencia de que el SFN interviene en la detención del ciclo celular en diferentes etapas de su progresión. Se ha visto un bloqueo de distintas fases, como Go/G1 y G1 y G2 dependiendo del tipo de célula (colon, próstata, mama, vejiga y células T). Además, en células de vejiga UM-UC-3 humanas bloqueó la fase S (32). La detención del ciclo celular dependió de la concentración administrada de SFN y el tiempo de incubación (35). Tampoco está claro como los ITC inician la señalización intracelular que lleva hasta la **apoptosis**. Estudios in vitro mostraron que pueden actuar en diferentes puntos de las vías que pueden dar apoptosis como las vías mitocondriales/intrínsecas, cascadas de receptores de muerte/vías extrínsecas, que convergen en la ruta efectora caspasa-3 o la ruta independiente de caspasa. Por ejemplo, la regulación negativa de Bcl-2 antiapoptótico y la regulación positiva de la expresión de Bax proapoptótico, la activación proteolítica de caspasa-3, activación de cascadas paralelas de MAPK, así como otras (31).

La **angiogénesis** tumoral es modulada por los ITC a través de varias vías diferentes. A través de la disminución de la expresión de genes proangiogénicos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) por el ataque al factor de transcripción del factor inducible por hipoxia (HIF). O independiente a la vía HIF, por la inhibición de otros factores implicados como NF- κ B, la proteína activadora 1 (AP1) y MYC. La tubulina también es objetivo de los ITC, inhibiéndose su polimerización y degradándose en las células cancerosas. Se encuentran también efectos en la **metástasis**. In vitro inhiben la adhesión celular, la invasión y la migración, e in vivo suprimen la metástasis debido a la regulación negativa de la metaloproteinasa de la matriz (MMP) y la regulación positiva de los inhibidores tisulares de la metaloproteinasa de la matriz (TIMP). Varios biomarcadores metastásicos se eliminaron tras el tratamiento en animales con SFN (31).

Por último, encontramos que pueden estar implicados en la **regulación epigenética**, a través de la regulación de microARN (miR), y por su actuación como inhibidores potentes de histona desacetilasas (HDAC), y como metiltransferasas de ADN (DNMT), efectos propensos a regular la proliferación y la viabilidad celular (11,27).

Hay bastante evidencia sobre los efectos en estudios in vitro e in vivo, mientras que la evidencia en los humanos es limitada. De toda la bibliografía seleccionada para el presente trabajo (tabla 1) se han encontrado 11 artículos de revisión en los que se incluye estudios epidemiológicos y ensayos clínicos que concluyen que el efecto del consumo de crucíferas o sus compuestos bioactivos podría tener efectos anticancerígenos bien sea en la prevención o bien en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer entre los que destacan: mama, pulmón, hígado, gástrico, colorrectal, próstata y vejiga (6,11,27,18–22,24–26).

5.1.1 Cáncer de mama

En el trabajo realizado Kim y Park (2009) (22) mencionado en la tabla 1, se observó que estudios casos y controles tuvieron una asociación inversa entre el consumo de crucíferas y el riesgo de cáncer de mama (OR 0,87; IC 95% 0,78, 0,96). En otro estudio realizado en un colectivo de mujeres caucásicas con cáncer de mama incidente mostró una relación negativa entre el consumo de brócoli y el riesgo de cáncer en mujeres premenopáusicas (OR 0,6; IC95% 0,40, 1,01), aunque no tanto en mujeres posmenopáusicas. En contraste recoge que los estudios de cohorte no mostraron ninguna asociación, por lo que no hay evidencia epidemiológica concluyente (22). Por otro lado, en la revisión de Palliyaguru et al. (2018) (26) se muestra en un ensayo la reducción significativa de la 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina urinaria (marcador de estrés oxidativo) en sujetos con antecedentes, tras la ingesta de más de 14 tazas a la semana de crucíferas durante 3 semanas en sujetos con antecedentes redujo significativamente (26).

5.1.2 Cáncer de pulmón

En la revisión de Kim y Park (2009) también se observó que el cáncer de pulmón ha mostrado una asociación inversa significativa con vegetales crucíferos tanto en estudios de casos y controles (OR 0,76; IC 95% 0,65, 0,89) como de cohortes (OR 0,86; IC95% 0,75, 0,98) (22). Pero ha de tenerse en cuenta que algún estudio no mostró estos resultados como, por ejemplo, hombres estadounidenses y europeos en estudios prospectivos (22,26).

Además de la evidencia epidemiológica, en varias de las revisiones de tabla 1 encontramos también ensayos clínicos. En uno de ellos, tras la ingesta de 250g de brócoli al día durante 10 días en fumadores jóvenes se observó una mayor actividad de reparación del ADN, lo que sugiere que podría contrarrestar el daño del ADN causado por el humo del cigarrillo (26). En otro, la ingesta de berros en fumadores aumentó la excreción urinaria de NNAL (producto de reducción de carbonilo de NNK) y NNAL glucurónido, que se correlacionó con la ingesta de PEITC. El aumento en NNAL pudo ser debido a que PEITC inhibió los CYP450 participantes en la activación metabólica de NNK (reduciéndola en un 7,7%), cambiando su metabolismo a la ruta de reducción de carbonilo dando NNAL que por glucuronidación forma NNAL-glucurónido que se excreta en la orina. Además, PEITC induce la actividad UDP-glucuronosiltransferasa contribuyendo al aumento de la glucuronidación de NNAL (18,26). Es similar en el metabolismo de los contaminantes del aire, por ejemplo, en Qidong 291 participantes que recibieron una bebida de brotes de brócoli (40 μ moles de SFN y 600 μ moles de glucorafanina) durante 12 semanas, tuvieron niveles significativamente más altos de excreción urinaria de benceno (61%) y acroleína (23%) en comparación con el placebo. Durante todo el ensayo este aumento en la excreción de ácido contaminante-mercaptopúrico fue rápido y sostenido (25,26).

5.1.3 Cáncer de hígado

Las revisiones realizadas por Yang et al. (2016) (25) y Fowke (2015) (21) incluyen un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo en el que fueron reclutados 200 sujetos residentes en Qidong, región de China donde el riesgo a desarrollar carcinoma hepatocelular es muy alto por la elevada exposición de esta población a aflatoxinas B1, tóxico carcinógeno presente en algunos alimentos por contaminación con algunos hongos como el *Aspergillus A.*

Estos sujetos que ingirieron durante 14 días extracto de brócoli que contenía 400 o <3 μ moles de glucorafanina no mostraron alteraciones en los niveles urinarios de aductos de ADN de aflatoxinas, sin embargo, hubo una asociación inversa significativa para la excreción de ditiocarbamatos (metabolitos SFN) y aductos de ADN de aflatoxinas. Los autores de los trabajos concluyen que la reducción de los niveles de aductos de ADN de aflatoxina refleja la inducción de GST por SFN, desviando hacia el glutatión el epóxido reactivo intermedio de aflatoxina (21,23,25).

5.1.4 Cáncer del tracto gastrointestinal

Con respecto a la evidencia epidemiológica del cáncer gástrico, el trabajo de Kim y Park (2009) incluye una revisión de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer que recoge los resultados disponibles sobre este cáncer. En general, en estudios de cohortes no hubo asociación con la ingesta de crucíferas (OR 0,91; IC95% 0,67, 1,23) pero sí la hubo en estudios de casos y controles (OR 0,71; IC95% 0,73, 0,9) (22). Como evidencia clínica, Palliyaguru et al. (2018) en su revisión recogieron que, tras la ingesta de brócoli en humanos infectados con *Helicobacter pylori*, disminuyó la inflamación además de la ureasa, por lo que los ITC podrían evitar la carcinogénesis en individuos de alto riesgo a este nivel. Esto también se vio en ensayos más pequeños. Por el contrario, en otro ensayo de 4 semanas con brotes de brócoli (250 mg), también incluido en la anterior revisión, no se dieron alteraciones ni en la prueba de aliento con urea ni en los niveles de amoníaco en el jugo gástrico, aunque hubo cambios en la peroxidación lipídica en la mucosa gástrica (26).

Sobre el cáncer colorrectal, la revisión de Kim y Park (2009) expuso, al igual que en otros tipos de cáncer, que estudios de casos y controles tuvieron una relación inversa significativa con el consumo de crucíferas (OR 0,73; IC95% 0,63, 0,84), mientras que en los estudios de cohortes no la tuvieron (22). Palliyaguru et al. (2018) incorpora en su texto, un estudio ecológico (entre maoríes y no maoríes en Nueva Zelanda) en el que la prevalencia de este cáncer fue baja en maoríes que consumían berros, a pesar de consumir mucha carne roja. También incluye otro estudio que mostró que el consumo de crucíferas aumentaba la excreción urinaria de PhIP, un aducto de ADN que forma el carcinógeno presente en la carne cocinada (26).

5.1.5 Cáncer de próstata

En la revisión de Kim y Park (2009) (22), se ha encontrado un estudio de casos y controles, que asoció un menor riesgo de cáncer de próstata con la ingesta de crucíferas (brócoli) (OR 0,58 (IC 95% 0,38, 0,89)). En cambio, los resultados en estudios de cohorte prospectiva han sido menos consistentes. Algunos de éstos no encontraron ninguna asociación significativa, mientras que otros, por el contrario, mostraron una relación negativa (22), como por ejemplo se observó en una cohorte de hombres expuestos previamente al asbesto en Australia (26).

5.1.6 Cáncer de vejiga

Por último, en dos revisiones expuestas en la tabla 1 se ha visto que un estudio de cohorte prospectiva tuvo una relación inversa significativa para la mayor ingesta de crucíferas, como brócoli y repollo, con respecto al riesgo de cáncer de vejiga (RR 0,49 (IC 95% 0,32, 0,75)) (22,27). Como apoyo de esta evidencia, el trabajo de Abbaoui et al. (2018) expuso que la

ingesta alta de ITC en un estudio de casos y controles de más de 1400 individuos se asoció con una reducción del 29% en el riesgo de este cáncer, viéndose más en personas mayores y fumadores. Este trabajo también menciona otros estudios que no mostraron esta reducción, pero a pesar de ello se apoya la hipótesis de una asociación negativa (27).

En cuanto a todos los resultados expuestos respecto a los efectos de las crucíferas sobre el cáncer en general, posiblemente una justificación de la evidencia epidemiológica poco concluyente encontrada, puede ser la variación de los genes implicados en la carcinogénesis de manera directa o indirecta. Los polimorfismos genéticos de las enzimas de fase I y II pueden alterar la respuesta de los humanos a la prevención de las crucíferas sobre el cáncer. Se han visto varios polimorfismos de GST (GSTM1, GSTM3, GSTT1, GSTP1, GSTA1) se asocian con el cáncer en humanos, por ejemplo, los genotipos GSTM1 y GSTT1 modificaron la relación entre los ITC y el riesgo de cáncer de pulmón, riñón y colorrectal (22). Algunos estudios que lo muestran son:

- Johnson (2002) (19) y Conaway et al. (2002) (20) incorporaron en su trabajo un estudio de 10 años de seguimiento, en el que 232 casos de cáncer de pulmón se compararon con 710 controles de una cohorte de 18.244 hombres en Shanghai. El riesgo de cáncer fue reducido en las personas con niveles detectables de metabolitos de ITC en comparación con los controles (RR 0,65; IC95% 0,43, 0,97). Pero un análisis posterior mostró que el efecto solo se daba en personas con GSTM1 nulo o GSTT1 nulo, y aún más en aquellos con GSTM1 y GSTT1 nulos (RR 0,28; IC95% 0,13, 0,57) ($p < 0,01$). Cuando el análisis se acotó a fumadores actuales o pasados los resultados fueron similares (20).
- Por otro lado, Kim y Park (2009) (22) describieron dos estudios en su revisión. Uno, de individuos con baja ingesta de vegetales crucíferos, los portadores nulos de GSTT1 o nulos de GSTM1/T1 demostraron un mayor riesgo de carcinoma de células renales en comparación con los portadores GSTM1 y GSTT1. El otro se trata de un estudio prospectivo de 63.257 adultos, en el que el alto aporte de ITC mostró una reducción del 57% en el riesgo de cáncer colorrectal en individuos con GSTM1 y GSTT1 nulos, frente a la baja ingesta de ITC (OR 0,31 (IC 95% 0,12, 0,84)) (22).

Conaway et al. pensaron que la excreción reducida de ITC en personas que carecen de los genotipos específicos para GST, aumentan las concentraciones de ITC en el organismo, y con ello el efecto preventivo de éstos en la carcinogénesis (20). También se puede deducir que los individuos con genotipos nulos que no consumen estos vegetales presentan un mayor riesgo de desarrollo de cáncer.

Otra limitación presente es debida a que muchos de los estudios realizados en humanos son de tipo epidemiológico, y aunque estos sirven para centrar la comprensión de la posible asociación de los ITC con el menor riesgo de cáncer, no son tan sólidos como los ensayos clínicos, por ello aun no es posible tener una evidencia científica consolidada y es necesario realizar ensayos clínicos bien diseñados y controlados que permitan reforzar las conclusiones obtenidas hasta la fecha.

5.2 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La enfermedad cardiovascular que incluye cardiopatía isquémica, aterosclerosis e hipertensión es un problema grave en todo el mundo. Actualmente se desconoce el mecanismo exacto por el cual las crucíferas o sus derivados como el SFN podrían proteger contra estas enfermedades, pero probablemente esté relacionado con cambios redox asociados con la señalización de Nrf2, (26) que intervendrían en el estrés oxidativo asociado a todos los factores de riesgo cardiovascular (16). El SFN tiene efectos citoprotectores debidos al aumento en la expresión de proteínas antioxidantes y la reducción de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Se ha visto que el consumo de brócoli puede prevenir la reducción del nivel de ARNm y el nivel de proteína de tiorredoxina (Trx) debido a la lesión por reperfusión isquémica en ratas (6). En otro estudio el brócoli también fue capaz de inducir la expresión de otra proteína cardioprotectora, HO-1, que podría ser activada por Trx, por lo que su consumo parece ser cardioprotector a través del ciclo redox de las Trx (24).

Varios estudios en modelos animales demostraron efectos de los ITC a diferentes niveles. Se examinaron en hámsteres sirios, con hipercolesterolemia inducida por la dieta, los efectos de brotes de brócoli (2-20 mmol glucorafanina), y de extractos ricos en glucorafanina (400mmol) y SFN en la homeostasis de esteroides y lípidos, teniendo como resultado la disminución del colesterol hepático en todos los animales. Esto se correlacionó con una regulación baja de la expresión génica de proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides y ácido graso sintasa (6). Por otro lado, en relación a la hipertensión se observó que, en ratas hipertensas propensas a un accidente cardiovascular con tratamiento diario de 200mg de brotes de brócoli 5 días por semana durante 14 días, se atenuó su desarrollo y mejoró la función endotelial de las arterias carótidas (16).

Respecto a la evidencia en humanos también podemos encontrar varios estudios. En el texto de Palliyaguru et al. (2018) (26), nombrado en la tabla 1, podemos encontrar dos ensayos clínicos. En uno de ellos se observó aumento en los niveles de ARNm de la hemooxigenasa-1 en sangre completa y de subunidad de hemoglobina fetal, en adultos con anemia falciforme que consumieron brotes de brócoli con SFN (aumento de la dosis de 50-150 μ mol durante 14 días). El otro ensayo nos mostró que tras el consumo de 10 g de brotes de brócoli durante 4 semanas por 40 pacientes con hipertensión no se detectaron cambios ni en la presión arterial ni en la dilatación mediada por el flujo (26). Este resultado es diferente a lo observado en los estudios en modelos animales, ya que en las ratas hipertensas los ITC mostraron una mejora con respecto a la patología mientras que en los humanos no se da ningún efecto. Como consecuencia hay dudas sobre el efecto de los ITC sobre la función endotelial, por lo que se necesitan más ensayos clínicos que lo investiguen.

La tabla 1 también menciona la revisión de Vasanthi et al. (2009) la cual recoge también otros dos estudios humanos, un ensayo clínico y un estudio observacional. En el ensayo clínico se dio una reducción del colesterol LDL y total y un aumento del colesterol HDL tras la ingesta de brotes de brócoli (100g/día) durante una semana por 12 sujetos sanos. El estudio prospectivo de 34,492 mujeres posmenopáusicas mostró que el brócoli estaba fuertemente asociado con un menor riesgo de enfermedad coronaria (6). A partir de estos resultados podemos deducir que los ITC pueden tener un efecto importante en la prevención de la

enfermedad coronaria debido a su actuación a nivel de los niveles de colesterol, ya que estos están relacionados con la formación de placas y su inestabilidad.

Además, se ha observado la aparición de complicaciones vasculares por los productos finales de glicación avanzada (AGEs) (consecuencia de la diabetes) que generan ROS y desencadenan la cascada inflamatoria, así como reacciones tromboticas y fibróticas en células y tejidos (11,36). Según un ensayo clínico mostrado en la revisión de Abellán et al. (2019) los ITC inhiben la formación de estos productos, disminuyendo así la expresión y excreción de biomarcadores de inflamación (prostaglandinas) y trombosis (tromboxanos) en humanos. Esto sugiere que pueden prevenir las complicaciones macro y microvasculares de las afecciones diabéticas (11).

5.3 TRASTORNOS NEUROLÓGICOS

Cada vez se va acumulando más evidencia sobre el efecto protector de los ITC a nivel neurológico, tanto en desarrollo neurológico como en neurodegeneración. Para la patogénesis de trastornos neurológicos el estrés oxidativo y la inflamación crónicos son fundamentales (28). Por ejemplo, el SFN afecta al estrés oxidativo y la capacidad antioxidante, la neuroinflamación y muchas otras anomalías bioquímicas asociadas con el autismo (29). Un mecanismo de acción importante es la activación de Nrf2 que protege contra el estrés oxidativo y electrofílico y la inflamación crónica debido a que modula la expresión del genoma humano codificante en aproximadamente un 2% (15,28). También actúa como antiinflamatorio, a través de la inducción de respuesta al choque térmico (HSR) y la inhibición de histona desacetilasa (HDAC) dentro de la célula (28).

El ensayo clínico aleatorio, incluido en la revisión de Panjwani et al. (2018) (28) y de Palliyaguru (2018) (26) de la tabla 1 del presente trabajo, se realizó para mostrar la relación inversa de ITC y autismo (en el Hospital General de Massachusetts) en 44 hombres jóvenes con autismo, los cuales consumieron diariamente durante 18 semanas el SFN (50-150 μmol) extraído de brotes de brócoli. Se observó una mejora a nivel del comportamiento, así como en la interacción social, el comportamiento aberrante y la comunicación verbal (26,28). Pero tras el periodo de lavado de 4 semanas volvieron los síntomas que tenían previos al ensayo. Este hallazgo fue importante porque en vez de tratar los síntomas (como lo hace la terapia estándar), el SFN abordó las características fisiopatológicas del autismo, es decir, el estrés oxidativo y la deficiencia de antioxidantes (26). Otro estudio que recoge Vanduchova et al. (2018), mostró la evidencia de que el SFN puede mejorar los síntomas del autismo, particularmente entre los pacientes con antecedentes de un efecto de fiebre positivo (29).

Relacionado con la esquizofrenia, en los trabajos de Panjwani et al. (2018) (28) y Palliyaguru et al. (2018) (26) mencionados en la tabla 1, se describen dos estudios relevantes en humanos. En uno de ellos, voluntarios sanos ingirieron 100 μmol de SFN a diario durante 1 semana, mostrando como resultado un aumento de glutatión en la sangre correlacionado con incrementos de glutatión en zonas específicas del cerebro (28). En el otro ensayo, pequeño y de fase abierta, la administración de 30 mg de SFN por día durante 8 semanas a pacientes con esquizofrenia, mejoró el componente de precisión de la prueba *One Card Learning Task* pero no se detectaron otros cambios (26,28).

Los resultados de los estudios anteriores sobre autismo y esquizofrenia sugieren que el tratamiento con ITC podría tener un efecto positivo en estas afecciones del desarrollo neurológico. Aunque aún serían necesarios más ensayos clínicos para consolidar esa evidencia.

En las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, el Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la enfermedad de Huntington y la esclerosis múltiple también el estrés oxidativo se implica en su fisiopatología. Pero en este caso solo encontramos estudios in vitro e in vivo. Por ejemplo, sobre el Alzheimer, varios estudios en animales demostraron que los ITC tuvieron en la prevención de la proteína tau y las placas de amiloide-b (ambos marcadores de la enfermedad), así como otras funciones beneficiosas para reducir el deterioro cognitivo (28).

5.4 ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La EPOC se caracteriza por enfisema, asociado con destrucción progresiva del tejido pulmonar y bronquitis, además de tener defectos en los macrófagos pulmonares sugiriéndose que son debidos al estrés oxidativo. En ratones sometidos a humo se produjo la aparición de enfisema temprano y más grave después de la interrupción de Nrf2 y un aumento de la gravedad de la EPOC en el tejido pulmonar y en los macrófagos alveolares. Se ha observado tanto en pacientes con EPOC como en un modelo de ratones con EPOC, el SFN activó la vía Nfr2 mejorando la capacidad de los macrófagos pulmonares para secuestrar e inactivar *H. influenzae* y *P. aeruginosa* (bacterias que exacerban la EPOC) (16). Por otro lado, la revisión de Palliyaguru et al. (2018) incluida en la tabla 1, recoge un ensayo clínico en el que se observa que no hay cambios significativos en los marcadores inflamatorios en comparación con el placebo en fumadores con EPOC que consumieron de 25 o 150 μmol de SFN durante 4 semanas (26).

Respecto a las vías respiratorias en general, en el texto de James et al. se ha visto que las enzimas de fase II aumentan en muestras de líquido de lavado nasal a una dosis mayor a 100g de brócoli al día durante 3 días en 65 voluntarios sanos, teniendo NQO1 la mayor inducción, seguida de HO-1. El efecto estuvo relacionado con la dosis de brócoli en la expresión de las enzimas de fase II ($P < 0.001$) (24).

Otros ensayos en humanos encontrados en el trabajo de Palliyaguru et al. (2018) (26) nos muestran el impacto de los ITC en otras patologías respiratorias. Así como, brotes de brócoli en fumadores redujeron los resultados relacionados con la gripe en voluntarios humanos, siendo significativamente menores los marcadores de inflamación inducidos por el virus de la influenza. Otro ejemplo, es un estudio que mostró la mejora de la respuesta broncoprotectora en asmáticos tras el consumo diario de 100 μmol SFN durante 14 días. También se vio en humanos que el extracto de brócoli (como 100-200g de brócoli) redujo la respuesta alérgica nasal a las partículas de escape de diesel (26).

5.5 DIABETES

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se caracteriza por una hiperglucemia y un metabolismo anormal de carbohidratos, lípidos y proteínas. Además, se producen alteraciones de la actividad de la insulina en los tejidos periféricos (11).

Algunos de los mecanismos de acción que podrían explicar los efectos de los ITC en la diabetes, se demuestran en estudios in vitro e in vivo. Por ejemplo, en la revisión de Abellán et al. se indica que los ITC de brotes de rábano en *Drosophila melanogaster* (mosca) reducen la glucosa, observándose la regulación del gen spargel (homólogo de PPAR γ 1 α en mamíferos) que reduce los niveles de ROS en enterocitos y células madre, e induce varias enzimas desintoxicantes de ROS. También incluye que un estudio in vitro produce la inhibición de α -amilasa y α -glucosidasa (11).

Al realizarse los estudios con vegetales crucíferos se debe de tener en cuenta el posible efecto de otros de sus componentes en los beneficios observados. En este caso, en la revisión de Abellán et al. se habla del efecto de los polifenoles en la diabetes, que mejoraron la sensibilidad de las células a la insulina (11).

En cuanto a los estudios en humanos, en la revisión de Palliyaguru et al. (2018) (26) encontramos un estudio en el que se redujo la concentración de insulina en suero en pacientes con DM2 tras la ingesta de polvo de brotes de brócoli (equivalente a 112 o 225 μ mol por día de SFN). La misma intervención también mejoró el perfil lipídico de estos sujetos, lo que sugiere que los ITC también tienen utilidad para reducir las complicaciones relacionadas con la diabetes (26), como ya hemos mencionado anteriormente en el apartado de enfermedades vasculares.

5.6 ENFERMEDADES DE LA PIEL

En cuanto a los efectos de las crucíferas o sus componentes en la prevención o tratamiento de enfermedades de la piel encontramos menos evidencia, pero algunos estudios respaldan la posible actuación de los ITC en trastornos de la piel. Algunos estudios in vitro indican como la administración de SFN (1 μ M- 1 mM) y erucina (5.0 y 6.2 μ M) podrían relacionarse con efectos positivos en esta patología a través de algunos de los siguientes mecanismos (16):

- Activación de Nrf2 dando lugar a expresión de genes antioxidantes en queratinocitos y melanocitos humanos normales
- Aumento de la actividad de la quinona reductasa y el nivel de glutatión en la célula epitelial del pigmento retiniano humano
- Supresión de la reducción inducida por UVB de la viabilidad celular y producción de mediadores inflamatorios en queratinocitos humanos

Por otro lado, de todas las revisiones incluidas en el presente trabajo solo se encuentran 2 ensayos clínicos realizados en humanos que relacionen el consumo de crucíferas con afecciones de la piel. En concreto, un ensayo en voluntarios demostró que la aplicación tópica de extracto de brócoli rico SFN 3 días antes de la exposición a la radiación ultravioleta protegió la piel de la aparición de eritema (23,26), pudiéndose deber a la elevación de la actividad desintoxicante por Nrf2 (37). Por otro lado, un pequeño estudio de cinco sujetos con epidermólisis ampollosa simple (mutaciones en queratina 14 o 5) que se aplicaron extracto de brócoli (500 nmol SFN/mL) diariamente durante 1 semana, mostró una expresión variable pero inducida de las queratinas 16 y 6. Esto indica el potencial del extracto para usarse en trastornos similares asociados a la queratina (26).

A pesar de todo, se necesitan estudios más extensos y de mayor tamaño para comprender el efecto de los ITC en la piel y sus posibles trastornos.

5.7 OSTEOARTRITIS

En la degeneración del cartílago y la progresión de enfermedades articulares, como la osteoartritis y la artritis reumatoide, la muerte por condrocitos tiene un papel importante (16). Se ha mostrado en modelos in vitro e in vivo que los ITC pueden prevenir la destrucción del cartílago (29). En una línea celular de condrocitos, el SFN aumentó la actividad de NAD(P)H:quinona oxidoreductasa-1 y los niveles de glutatión, y además se ha visto que inhibe la producción de metaloproteinasas de matriz 1 provocadas por las citocinas proinflamatorias IL-1 y TNF- α y que redujo la activación de la quinasa JNK (16). En ratones tratados con SFN se redujo la producción de las citocinas proinflamatorias IL-17, TNF- α , IL-6 e IFN- γ y proporcionalmente la hiperplasia sinovial (29).

En cuanto a los estudios en humanos, en el trabajo de revisión de Vanduchova et al. (2018), incluida en la tabla 1 del presente trabajo, se observa que la ingesta de 100 g de brócoli alto en glucosinolato por día durante 14 días provocó la absorción de ITC en la articulación, presentando además cambios en ésta, por ello sería necesario la realización en el futuro de ensayos clínicos que puedan determinar el efecto de los ITC en la osteoartritis (29).

5.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A pesar de que la exhaustiva búsqueda bibliográfica realizada sobre el efecto de los ITC en la salud humana se debe de tener en cuenta la presencia de una serie de limitaciones.

Investigando sobre esta posible asociación la primera limitación que se detectó fue la falta de resultados en humanos. Aunque existe un importante número de publicaciones en este campo, en general solo una minoría de las investigaciones están realizadas en humanos, siendo la mayoría de los datos disponibles sobre modelos in vitro o in vivo. Esto se traduce en que a la hora de analizar la evidencia se dispone de bastante información para explicar los mecanismos de acción y efectos de los isotiocianatos en general, pero en humanos concretamente no es tan variada como gustaría. Además, dentro de esos pocos estudios humanos se ha visto que muchos de ellos son de tipo epidemiológico, siendo útiles para enfocar esa posible relación inversa entre los ITC y la salud, pero no suficientes por su menor consistencia en comparación con los ensayos clínicos, los cuales arrojan mayor grado de evidencia científica, pero que se han encontrado en menor medida. También hay que destacar las variables de los estudios recogidos, así como el tiempo que han sido realizados o el tamaño de muestra que tienen. Con respecto al tiempo podemos observar que una gran mayoría de las intervenciones se realizan en un periodo de tiempo corto, habiendo ensayos de sólo 3 días, siendo el tiempo de intervención máximo de 18 semanas. Por otro lado, el tamaño de muestra recogida en algún ensayo clínico es baja (5 o 12 sujetos). Estas dos observaciones derivan en una limitación ya que para que haya más evidencia tanto el tiempo como el tamaño deberían ser mayores.

Otra limitación encontrada y ya mencionada en el presente trabajo, es el hecho de que muchos estudios se han realizado con las crucíferas en general y aunque éstos atribuyeron los efectos a los ITC, posiblemente por la evidencia encontrada sobre sus mecanismos de acción y

efectos en otros estudios, se debe considerar que otros componentes de estos vegetales pueden influir en el efecto resultante en la salud. Además, en esta misma línea, el tipo de tratamiento es distinto en los estudios (brócoli/berros, brotes de éstos, bebidas, extractos, glucosinolatos o ITC) por lo que puede influir en la variedad de resultados, por distinta farmacocinética, distinta concentración, etc.

Por último, se debe destacar como limitación el hallazgo de diferente cantidad y calidad de información según la acción que pueden tener estos ITC en cada patología. Como se ha comprobado hay enfermedades más estudiadas, con mayor cantidad de información al respecto, como es el caso del cáncer, mientras que hay otras en las que no se dispone de tantos resultados debido a la menor cantidad de bibliografía en comparación.

6 CONCLUSIÓN

El presente trabajo pone de manifiesto que el consumo de crucíferas parece estar asociado a algunos beneficios sobre la salud que podrían ayudar a la prevención y/o tratamiento de algunas patologías como son el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades neurológicas, las afecciones de la piel, la diabetes y la osteoartritis, siendo el cáncer la patología más estudiada hasta el momento. La mayoría de los estudios relacionan los beneficios de las crucíferas con la presencia de isotiocianatos, siendo estos los que podrían estar vinculados con los mecanismos de acción que producen los efectos beneficiosos de estos vegetales. Es por esto por lo que nos centramos en ellos, aunque se ha de tener en cuenta la presencia de otros componentes en las crucíferas por poder influir en ese efecto. Con respecto a la acción beneficiosa de los isotiocianatos podemos observar que hay bastante evidencia en estudios in vitro e in vivo, en cuanto a resultados y mecanismos de acción, sobre la que se puede respaldar la inconsistente evidencia que hay en relación a humanos. Esa inconsistencia puede ser debida a variabilidades interindividuales como la encontrada en personas con genotipo nulo GSTM1/GSTT1, las cuales parecen ser las únicas en las que los isotiocianatos tienen repercusión, o la escasez y heterogeneidad de las intervenciones de las dosis, el tiempo de la intervención o el tamaño de muestra. Esto nos lleva a que, a pesar de que existen resultados que relacionan estos componentes con una mejora en la salud humana, no existen consensos en cuanto a las raciones de crucíferas o las dosis de isotiocianatos que se deberían ingerir ni a los tiempos necesarios en que debería prolongarse su consumo para poder observar beneficios.

Por tanto, en el futuro sería interesante seguir en esta línea de investigación por la posible repercusión favorable de estos componentes en la salud, a través del diseño de buenos ensayos clínicos (aleatorizados y controlados con placebo) para poder consolidar esta hipótesis, y poder así establecer una estrategia que incluya la incorporación de alimentos saludables y de fácil acceso en la dieta habitual de las personas, permitiendo una prevención o tratamiento efectivo y seguro de las patologías.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castroviejo S. Flora Ibérica. Plantas vasculares de la Península Ibérica e Islas Baleares.

- Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 2003. 794 p.
2. Villatoro MM, Dirigido P, Mercedes D, Celestino DR, Font Villa R. Caracterización nutricional y agronómica, análisis de la actividad biológica y selección de crucíferas para uso alimentario [Internet]. [cited 2020 May 19]. Available from: www.uco.es/publicaciones
 3. Ioannides C, Kousouros N. A principal mechanism for the cancer chemopreventive activity of phenethyl isothiocyanate is modulation of carcinogen metabolism. Vol. 47, Drug Metabolism Reviews. Taylor and Francis Ltd; 2015. p. 356–73.
 4. Ávila JM. FEN. Fundación Española de la Nutrición | COLIFLOR [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.fen.org.es/index.php/articulo/coliflor>
 5. Arroyo P, Leire U, Bergera M, Rodríguez P, Teresa A, Gaspar V, et al. Informe de Estado de Situación sobre “Frutas y Hortalizas: Nutrición y Salud en la España del S. XXI” [Internet]. 2018 [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.fen.org.es/storage/app/media/imgPublicaciones/informe_frutas_y_hortalizas_fen_2018-v1.pdf
 6. Vasanthi H, Mukherjee S, Das D. Potential Health Benefits of Broccoli- A Chemico-Biological Overview. Mini-Reviews Med Chem. 2009 May 30;9(6):749–59.
 7. Gerhauser C. Impact of dietary gut microbial metabolites on the epigenome. Vol. 373, Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. Royal Society Publishing; 2018.
 8. Illera Martín M, Illera del Portal J, Illera del Portal JC. Vitaminas y Minerales. Editorial Complutense; 2008. 240 p.
 9. Valero Gaspar -Paula Rodríguez Alonso Emma Ruiz Moreno -José Manuel Ávila Torres Gregorio Varela Moreiras Fotografía Raúl Molinero Hernando T, Agricultura M DE, Alimentación Gobierno De España PY. La alimentación española características nutricionales de los principales alimentos de nuestra dieta [Internet]. Madrid: Fundación Española de la Nutrición; 2018 [cited 2020 May 20]. 658 p. Available from: www.mapama.gob.es
 10. Marcos A. Inmunonutrición. En la salud y en la enfermedad. 1st ed. Editorial Médica Panamerica; 2011. 640 p.
 11. Abellán A, Domínguez-Perles R, Moreno DA, García-Viguera C. Sorting out the value of cruciferous sprouts as sources of bioactive compounds for nutrition and health. Nutrients. 2019 Feb 1;11(2).
 12. Damodaran S, Parkin KL. FENNEMA Química de los alimentos. 4th ed. Editorial ACRIBIA; 2019. 1126 p.
 13. Šamec D, Urlić B, Salopek-Sondi B. Kale (Brassica oleracea var. acephala) as a superfood: Review of the scientific evidence behind the statement. Vol. 59, Critical Reviews in Food Science and Nutrition. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 2411–22.
 14. Prieto MA, López CJ, Simal-Gandara J. Glucosinolates: Molecular structure, breakdown, genetic, bioavailability, properties and healthy and adverse effects. In: Advances in Food and Nutrition Research. Academic Press Inc.; 2019.
 15. Kapusta-Duch J, Kopeć A, Piatkowska E, Borczak B, Leszczyńska T. The beneficial effects of Brassica vegetables on human health. Rocz Państwowego Zakładu Hig [Internet]. 2012;63(4):389–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23631258/>
 16. Fimognari C, Turrini E, Ferruzzi L, Lenzi M, Hrelia P. Natural isothiocyanates: Genotoxic potential versus chemoprevention. Vol. 750, Mutation Research - Reviews in Mutation Research. Mutat Res; 2012. p. 107–31.
 17. Cavell BE, Syed Alwi SS, Donlevy A, Packham G. Anti-angiogenic effects of dietary

- isothiocyanates: Mechanisms of action and implications for human health. Vol. 81, Biochemical Pharmacology. Elsevier Inc.; 2011. p. 327–36.
18. Smith TJ, Yang CS. Effect of organosulfur compounds from garlic and cruciferous vegetables on drug metabolism enzymes. Vol. 17, Drug Metabolism and Drug Interactions. Freund Publishing House Ltd; 2000. p. 23–49.
 19. Johnson IT. Glucosinolates: Bioavailability and importance to health. In: International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Hogrefe and Huber Publishers; 2002. p. 26–31.
 20. Conaway C, Yang Y, Chung F. Isothiocyanates as Cancer Chemopreventive Agents: Their Biological Activities and Metabolism in Rodents and Humans. *Curr Drug Metab.* 2005 Mar 25;3(3):233–55.
 21. Fowke JH. Head and neck cancer: A case for inhibition by isothiocyanates and indoles from cruciferous vegetables. Vol. 16, European Journal of Cancer Prevention. *Eur J Cancer Prev*; 2007. p. 348–56.
 22. Kim MK, Park JHY. Cruciferous vegetable intake and the risk of human cancer: Epidemiological evidence: Conference on ‘Multidisciplinary approaches to nutritional problems’ Symposium on ‘Nutrition and health.’ *Proc Nutr Soc.* 2008;68(1):103–10.
 23. Fimognari C, Lenzi M, Hrelia P. Interaction of the Isothiocyanate Sulforaphane with Drug Disposition and Metabolism: Pharmacological and Toxicological Implications. *Curr Drug Metab.* 2008 Sep 16;9(7):668–78.
 24. James D, Devaraj S, Bellur P, Lakkanna S, Vicini J, Boddupalli S. Novel concepts of broccoli sulforaphanes and disease: Induction of phase II antioxidant and detoxification enzymes by enhanced-glucoraphanin broccoli. *Nutr Rev.* 2012 Nov;70(11):654–65.
 25. Yang L, Palliyaguru DL, Kensler TW. Frugal chemoprevention: Targeting Nrf2 with foods rich in sulforaphane. Vol. 43, Seminars in Oncology. W.B. Saunders; 2016. p. 146–53.
 26. Palliyaguru DL, Yuan JM, Kensler TW, Fahey JW. Isothiocyanates: Translating the Power of Plants to People. Vol. 62, Molecular Nutrition and Food Research. Wiley-VCH Verlag; 2018. p. e1700965.
 27. Abbaoui B, Lucas CR, Riedl KM, Clinton SK, Mortazavi A. Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates, and Bladder Cancer Prevention. Vol. 62, Molecular Nutrition and Food Research. Wiley-VCH Verlag; 2018. p. e1800079.
 28. Panjwani AA, Liu H, Fahey JW. Crucifers and related vegetables and supplements for neurologic disorders: What is the evidence? Vol. 21, Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care. Lippincott Williams and Wilkins; 2018. p. 451–7.
 29. Vanduchova A, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Isothiocyanate from Broccoli, Sulforaphane, and Its Properties. Vol. 22, Journal of Medicinal Food. Mary Ann Liebert Inc.; 2019. p. 121–6.
 30. Gupta P, Kim B, Kim SH, Srivastava SK. Molecular targets of isothiocyanates in cancer: Recent advances. *Mol Nutr Food Res.* 2014;58(8):1685–707.
 31. Navarro SL, Li F, Lampe JW. Mechanisms of action of isothiocyanates in cancer chemoprevention: An update. Vol. 2, Food and Function. NIH Public Access; 2011. p. 579–87.
 32. Juge N, Mithen RF, Traka M. Molecular basis for chemoprevention by sulforaphane: A comprehensive review. Vol. 64, Cellular and Molecular Life Sciences. *Cell Mol Life Sci*; 2007. p. 1105–27.
 33. Zhou S, Koh HL, Gao Y, Gong ZY, Lee EJD. Herbal bioactivation: The good, the bad and the ugly. Vol. 74, Life Sciences. Elsevier Inc.; 2004. p. 935–68.
 34. Abdull Razis AF, Konsue N, Ioannides C. Isothiocyanates and Xenobiotic

- Detoxification. Vol. 62, Molecular Nutrition and Food Research. Wiley-VCH Verlag; 2018.
35. Tortorella SM, Royce SG, Licciardi P V., Karagiannis TC. Dietary Sulforaphane in Cancer Chemoprevention: The Role of Epigenetic Regulation and HDAC Inhibition. Vol. 22, Antioxidants and Redox Signaling. Mary Ann Liebert Inc.; 2015. p. 1382–424.
 36. Yamagishi SI, Matsui T. Protective role of sulforaphane against vascular complications in diabetes. Vol. 54, Pharmaceutical Biology. Taylor and Francis Ltd; 2016. p. 2329–39.
 37. Murakami A, Ohnishi K. Target molecules of food phytochemicals: Food science bound for the next dimension. Vol. 3, Food and Function. Food Funct; 2012. p. 462–76.