



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
Maestría en Nutrición Humana

**DIETA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES CON MASTOPATÍA
FIBROQUÍSTICA O CÁNCER DE MAMA**

TESIS

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

Presenta

Lorena Yllescas Gasca

Dirigido por

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca

SINODALES

Dra. Margarita Teresa de Jesús García Gasca
Presidente

M. en C. Diana Beatriz Rangel Peniche
Secretario

Dr. Rubén Salvador Romero Márquez
Sinodal

Dra. Miriam Aracely Anaya Loyola
Sinodal

Dra. Hilda Romero Zepeda
Sinodal

Biólogo Jaime Angeles Angeles
Director de la Facultad de
Ciencias Naturales

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
Director de Investigación y Posgrado

Centro Universitario
Santiago de Querétaro, México
Noviembre, 2010

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO DE BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR DE LA FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO BAJO LA DIRECCIÓN DE LA DRA. TERESA GARCÍA GASCA CON LA COLABORACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL REGIONAL DEL IMSS DELEGACIÓN QUERÉTARO CON EL APOYO DEL DR. RUBÉN ROMERO MÁRQUEZ.

ÍNDICE GENERAL

Contenido	Página
ÍNDICE GENERAL	i
ÍNDICE DE TABLAS	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTOS	vii
RESUMEN	viii
ABSTRACT	ix
I INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Cáncer	3
2.2. Anatomía de la mama	4
2.3. Lesiones de la mama	5
2.3.1 Mastopatía Fibroquística (MF)	6
2.3.2 Cáncer de Mama (Ca de mama)	7
a) Diagnóstico de Ca de mama	9
b) Estadios del Ca de mama	10
2.4 Factores de riesgo asociados a Ca mama	13
2.4.1 factores de riesgo no modificables	13
a) Antecedentes heredo familiares	13
b) Edad, maternidad y lactancia	14
c) Estrógenos	14
2.4.2 Factores de riesgo modificables	15
a) Síndrome Metabólico	15
b) Obesidad	16
c) Actividad Física	19
d) Alcohol	21

e) Dieta	21
2.5 Macronutrientes y Ca de mama	22
2.5.1 Hidratos de Carbono	22
2.5.2 Fibra	23
2.5.3 Proteína	24
2.5.4 Grasa	24
2.6 Micronutrientes y Ca de mama	26
2.6.1 Minerales	26
2.6.1.1 Hierro (Fe) y Cobre (Cu)	26
2.6.1.2 Magnesio (Mg)	28
2.6.1.3 Calcio (Ca)	28
2.6.2 Vitaminas	29
2.6.2.1 Vitamina D	29
2.6.2.2 Acido fólico, Vitamina B ₁₂ (cianocobalamina) y Vitamina B ₆ (fosfato de piridoxal)	31
2.6.2.3 Vitamina B ₁ (Tiamina) y Vitamina B ₂ (Riboflavina)	34
2.6.3 Fitoquímicos	35
2.6.4 Otros	36
III. JUSTIFICACIÓN	38
IV. HIPÓTESIS	39
V. OBJETIVOS	39
5.1 OBJETIVO GENERAL	
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
VI. MATERIALES Y MÉTODOS	40
6.1 Tipo de estudio	40
6.2 Participantes y tamaño de muestra	40
6.3 Recolección de la información	41
6.4 Evaluación del estado nutricional y composición corporal	42
6.5 Análisis estadístico	46
VII. RESULTADOS Y DISCUSION	47
VIII. CONCLUSIONES	69

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
ANEXO 1 Consentimiento Informado	79
ANEXO 2 Encuesta Alimentaria	80
ANEXO 3 Consumo de los Nutrimientos de la Dieta	84
ANEXO 4 Razones de Momios de la Variables del Estudio	87

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tipo de lesiones benignas y riesgo de desarrollar carcinoma	7
2. Variables estudiadas	43
3. Puntos corte del IMS según la OMS	43
4. Puntos de corte para la medición de la cintura	44
5. Puntos de corte del colesterol y triglicéridos séricos	45
6. Características generales de la población de estudio	48
7. Razón de momios del índice cintura-estatura en los diferentes grupos	52
8. Consumo de grasa total en las participantes	55
9. Diferencia de la ingesta del tipo de grasa entre las participantes	56
10. Promedio de consumo de omega 6 en comparación de la IDR para mujeres mexicanas	58
11. Razón de momios del consumo de omega 6 en los diferentes grupos	58
12. Consumo de Calcio y Cobre en los diferentes grupos	59
13. Promedio de consumo de Cobre en comparación con la IDR para mujeres mexicanas	60
14. Razón de momios del consumo de Cobre en los diferentes grupos	60
15. Promedio de consumo de Hierro en comparación con la IDR para mujeres mexicanas	60
16. Razón de momios del consumo de Hierro en los diferentes grupos	61
17. Consumos de Vitaminas del grupo B	63
18. Promedio de consumo de Vitaminas B en comparación con las IDR para mujeres mexicanas	63
19. Razón de momios del consumo de Vitaminas B en los diferentes grupos	65
20. Razón de momios del consumo de micronutrientes en los diferentes grupos	66
21. Diferencia de consumo entre los lácteos	68
22. Diferencia de consumo de leguminosas	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. Distribución porcentual de las principales causas de defunción por tumores malignos según sexo para el 2007	4
2. Anatomía de la glándula mamaria	5
3. División de la mama en 4 cuadrantes	5
4. Escalas comparativas de tamaños de tumores en mama	11
5. Diagrama simplificado de la conversión de la Vitamina D	30
6. Distribución del tipo de lesión en mama en la población estudiada	48
7. Distribución en porcentaje del IMC de las participantes del estudio	49
8. Promedio del IMC observado para las participantes por grupos	49
9. Masa grasa (kg) y porcentaje de grasa corporal de las participantes	50
10. Porcentaje de mujeres con riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas de acuerdo a la circunferencia de cintura	51
11. Porcentaje de mujeres con riesgo metabólico según el índice cintura-estatura	51
12. Porcentaje de mujeres con colesterol elevado	53
13. Porcentaje de mujeres con Triglicéridos alterados.	53
14. Equilibrio de Macronutrientes en la dieta de las participantes	54
15. Consumo en gramos de omega-3 y omega-6 por las mujeres participantes del estudio	57
16. Consumo de Hierro en mg por las mujeres participantes	61
17. Consumo de Vitamina B ₆ en mg por las mujeres participantes	64
18. Consumo de Vitamina B ₁₂ en µg por las mujeres participantes	64

DEDICATORIA

A mi familia, esperando que esto sea un inicio para el cambio.
Después de la tempestad viene la calma

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar a la Dra. Tere, directora de este trabajo ya que sin su apoyo, tolerancia y ánimo, no hubiera podido culminar este grado de estudio, así también, a la Dra. Aracely por su ayuda y comprensión para seguir con este proyecto en otra dirección a la que se había iniciado. A mis sinodales (M en C Beatriz Rangel Dra. Hilda Romero y Dr. Rubén Romero) por sus comentarios de mejora al proyecto. Hago mención especial a la M en C Marianela Tiznado por facilitarme los datos de las encuestas, a la M en C Maricarmen Caamaño al ayudarme con los resultados y al M en C Israel Padilla por apoyarme con el programa que utilizamos para llegar a dichas conclusiones.

A mis amigos que con sus buenos deseos nunca me dejaron abandonar este proyecto, siendo una pieza clave Marcelino González.

En general agradezco a la vida y a Dios que me permitió tener salud y mantener conmigo a mis seres queridos lo que ayudó a no distraerme más del objetivo.

Al Consejo de Ciencia y Tecnología de Querétaro (CONCYTEQ No 43/Acta07/07/04) por el apoyo económico para hacer posible este proyecto.

RESUMEN

El cáncer de mama (Ca de mama) es la principal causa de muerte en las mujeres en todo el mundo, mientras que la mastopatía fibroquística (MF) representa la lesión benigna más común. La dieta y la composición corporal se han descrito como factores de riesgo importantes. Varios estudios han observado efectos de protección o riesgo de ciertos nutrientes, pero algunos resultados son todavía contradictorios. Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la relación entre la dieta y la composición corporal en mujeres mexicanas con MF o Ca de mama. Participaron 105 mujeres de las cuales sólo 63 cumplieron con los criterios de inclusión. Se obtuvieron los parámetros antropométricos y de composición corporal, la dieta e ingesta de nutrientes se analizaron mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos semi-cuantitativo. Se realizó una estadística descriptiva y comparación de medias mediante t-de student o ANOVA ($p \leq 0,05$) y el riesgo fue calculado mediante razón de momios ($p \leq 0,05$). La incidencia de Ca de mama fue de 21% y 41% para MF. Los resultados obtenidos mostraron que el mayor consumo de ácidos grasos omega-6, hierro, cobre, vitamina B₁, maltosa, gamma y delta tocoferol así como el índice cintura-estatura representaron riesgo para padecer tanto MF como Ca de mama. La vitamina B₆ y la galactosa se observaron como factores de riesgo para Ca de mama, mientras que esta última se observó como factor protector contra MF. Por otro lado, las vitaminas B₂ y B₁₂ se observaron como factores protectores contra Ca de mama. Asimismo, el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal, los niveles de colesterol plasmático, el consumo de ácidos grasos saturados y trans mostraron tendencia de riesgo para padecer Ca de mama mientras que el consumo de calcio y leche descremada presentaron un comportamiento inverso. Nuestros resultados sugieren la necesidad de establecer recomendaciones especiales para consumo de algunos micronutrientes y continuar con estos estudios a fin de incrementar el tamaño de muestra y determinar de manera concluyente el papel de los componentes de la dieta mexicana sobre el riesgo de padecer MF o Ca de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama, composición corporal, dieta, factores de riesgo, mastopatía fibroquística.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the leading cause of death in women worldwide, while fibrocystic breast disease (FBD) is the most common benign lesion. Diet and body composition have been described as important risk factors. Several studies have looked protection or risk effects of certain nutrients, but some results are still contradictory. Therefore, the goal of the present study was to assess the relationship between diet and body composition in mexican women with BC or FBD. Participants were 105 women of whom only 63 met the inclusion criteria. Anthropometric parameters and body composition were obtained; diet and nutrient intake were analyzed using a semi-quantitative food frequency questionnaire. Descriptive statistics and mean comparison were calculated using t-student test or ANOVA ($p \leq 0.05$) and the risk was calculated by odds ratios ($p \leq 0.05$). Incidence of BC was of 21% and 41% for FBD. The results showed that increased consumption of omega-6 fatty acids, iron, copper, vitamin B₁, maltose, gamma and delta tocopherol as well as waist-height index represented risk to suffer so much FBD as BC. Vitamin B₆ and galactose were observed as risk factors for BC, while the latter was seen as a protective factor against FBD. On the other hand, vitamins B₂ and B₁₂ were observed as protective factors against BC. Likewise, the percentage of body fat, waist circumference, plasma cholesterol levels, consumption of saturated and trans fatty acids showed a tendency of risk for BC while the consumption of calcium and skim milk showed an inverse behavior. Our results suggest the need of establish special recommendations for the intake of some micronutrients and continue these studies to increase sample size and determine conclusively the role of the components of the mexican diet on the risk of FBD or BC.

Key words: Breast cancer, fibrocystic breast disease, diet, body composition, risk factors

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades consideradas como problema de salud pública a nivel mundial, no sólo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo (individuales y ambientales) con los que se asocia (RHMN, 2001). Por otra parte, en México el cáncer de mama (Ca de mama) ha aumentado su incidencia duplicando su mortalidad en los últimos 20 años. Se convirtió en el 2006 por primera vez en la historia en la primera causa de defunción por cáncer en mujeres (Frenk, 2009), mayor que la del cáncer cérvico uterino y en el 2007 alcanzó una tasa de 16.4 por 100,000 mujeres (Romieu y Lajous., 2009).

La patología benigna de la mama se refiere a cualquier nódulo o anomalía detectada por mastografía, la más frecuente es la Mastopatía Fibroquistica (MF) en donde hay una reacción mayor del tejido mamario en respuesta a las oscilaciones de la concentración de hormonas ováricas (estrógenos y progesterona) (Fiorica, 2000), originando quistes que suelen romperse provocando inflamación crónica y fibrosis. Cabe mencionar que la fibrosis no aumenta el riesgo de aparición de tumores malignos. Los tumores benignos están relacionados en su mayoría con factores genéticos y los síntomas que producen son dolor e inflamación, pero no se diseminan al resto del organismo (Lombardía *et al.*, 2002).

Existen varios factores de riesgo para desarrollar Ca de mama entre los que destacan la edad temprana de la menarca, la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo, la falta de lactancia y la edad tardía de la menopausia. Estas características reproductivas incrementan el riesgo y se les suman alteraciones en la composición corporal, falta de actividad física y dieta desequilibrada (Knaul *et al.*, 2009).

Una de las condiciones que modifican la composición corporal es la obesidad. Actualmente ya es aceptada la relación entre obesidad y Ca de mama desarrollado en la posmenopausia, en tanto que los resultados no son tan claros respecto a la obesidad previa a la menopausia. Las pacientes con Ca de mama con obesidad presentan mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos, de desarrollar tumores grandes y de mortalidad cuando se comparan con pacientes con Ca de mama sin obesidad. Además, hay evidencias que sugieren que en mujeres con historia familiar de Ca de mama, el

aumento de peso incrementa el riesgo de desarrollo de la enfermedad, en comparación con mujeres con historia familiar positiva pero delgadas (Basilio *et al*, 2007).

Al analizar el estilo de vida y los hábitos alimentarios de las mujeres mexicanas se ha llegado a la conclusión de que la obesidad, la falta de actividad física, la elevada carga glicémica, el bajo consumo de fibra, el bajo consumo de folato y vitamina B₁₂ han mostrado un incremento en el riesgo de Ca de mama particularmente en las mujeres en etapa postmenopáusica. El consumo bajo de otros nutrimentos como ácidos grasos omega 3, fitoestrógenos y vitamina D pueden también jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad (Romieu y Lajous, 2009). Numerosos trabajos demuestran que la alimentación tiene un papel importante en el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, ya que los alimentos contienen diferentes nutrimentos y compuestos que pueden iniciar, acelerar o incluso detener el desarrollo de un tumor maligno (Torres-Sánchez *et al.*, 2009).

En los cánceres hormono-dependientes en general y en el Ca de mama en particular, la asociación de la dieta con el desarrollo de la enfermedad es más débil y menos consistente, de ahí el interés de aportar mayores antecedentes con relación al tema. Por lo tanto, y debido a que la información es controversial y a que son escasos los trabajos en población latina, el presente trabajo pretende evaluar la relación de la dieta y la composición corporal con el desarrollo de MF o Ca de mama en mujeres queretanas.

II. ANTECEDENTES

2.1 Cáncer

El cáncer es sin duda, una de las enfermedades que ha irrumpido con mayor ímpetu en el panorama epidemiológico del país desde finales del siglo XX convirtiéndose en un problema de salud pública a nivel mundial, no sólo por sus graves manifestaciones clínicas y su alta letalidad, sino también por la gran variedad de factores de riesgo (individuales y ambientales) con los que se asocia (RHMN, 2001). Constituye un grupo de enfermedades crónico degenerativas provocadas por factores genéticos heredados o externos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala dentro de la etiología del cáncer, que el consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, así como el sobrepeso, la obesidad, una dieta baja en frutas y verduras, el sedentarismo, el consumo de alcohol, la presencia de enfermedades de transmisión sexual tales como el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el Virus del Papiloma Humano (VPH), la contaminación del aire urbano y la presencia de humo por la utilización doméstica de combustibles sólidos como la leña (INEGI, 2009).

A nivel mundial, el cáncer es la principal causa de mortalidad, se le atribuyeron 7.9 millones de defunciones en el 2007 (Figura 1). La OMS, estima que alrededor de 84 millones de personas morirán a causa de esta enfermedad entre 2005 y 2015. Asimismo, la mortalidad más alta se atribuye al cáncer de pulmón, seguido por el de estómago, hígado, colon y mama. Por sexo, la incidencia más frecuente en los hombres se debe al cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon, recto, esófago y próstata; y para las mujeres al de mama, cuello uterino, pulmón, estómago, colon y recto (INEGI, 2009)

En Latinoamérica, al igual que en el resto del mundo, el Cáncer de Mama (Ca de mama) ocupa un lugar prioritario como causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres aunque se encuentran diferencias contrastantes en las tasas de incidencia, basta mencionar que las tasas de Uruguay y Argentina son tres veces mayores que las México (Torres-Sánchez *et al.*, 2009). Durante la última década, el Ca de mama se ha convertido en un problema de salud pública, presentándose más del 55% de las muertes en los países de ingresos bajos y medios. En el 2020, alrededor de 70% de los casos de esta enfermedad se presentarán en el mundo en desarrollo (Frenk, 2009).

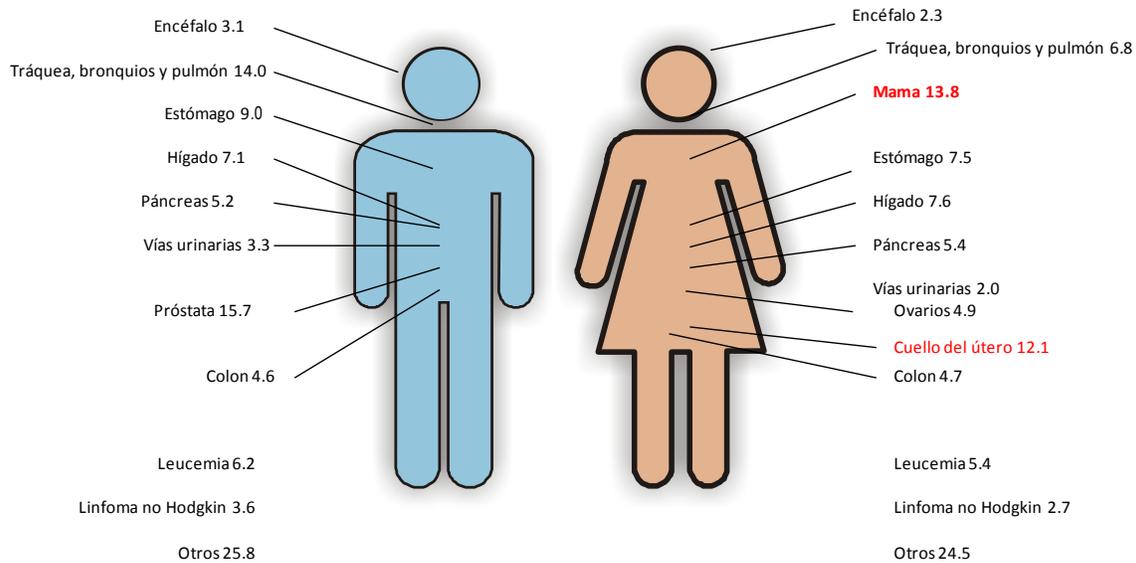


Figura 1. Distribución porcentual de las principales causas de defunción por tumores malignos según sexo para el 2007 (INEGI, 2009)

En México la mortalidad por Ca de mama se duplicó en los últimos 20 años. Entre 1955 y 1960, la tasa era alrededor de 2 a 4 muertes por 100000 mujeres, en 1990 se elevó hasta alcanzar una cifra cercana a 13 por 100000 mujeres de 25 años y mayores. Finalmente en el 2006 se convirtió en la primera causa de defunción por cáncer en mujeres (Frenk, 2009), mayor que el cáncer cérvico uterino por primera vez en la historia y para el 2007 alcanzó una tasa de 16.4 por 100000 mujeres (Knaul *et al.*, 2009; Romieu y Lajous, 2009).

2.2. Anatomía de la mama

La glándula mamaria está compuesta por 15 a 20 secciones llamadas lóbulos, que a su vez tienen muchas secciones más pequeñas que se llaman lobulillos, terminando en docenas de bulbos minúsculos (alveolos) que pueden producir leche. Los lóbulos, los lobulillos y los alveolos están conectados por tubos delgados que se llaman conductos, los cuales están inmersos en el tejido adiposo y tejido conjuntivo que, junto con el tejido linfático, forman el seno (Figura 2) (IMSS, 2004).

Los vasos linfáticos transportan un líquido casi incoloro llamado linfa que conducen a órganos pequeños llamados ganglios linfáticos. Hay racimos de ganglios linfáticos cerca de la mama en la axila, por encima de la clavícula y en el pecho (Instituto Nacional del Cáncer, 2009).

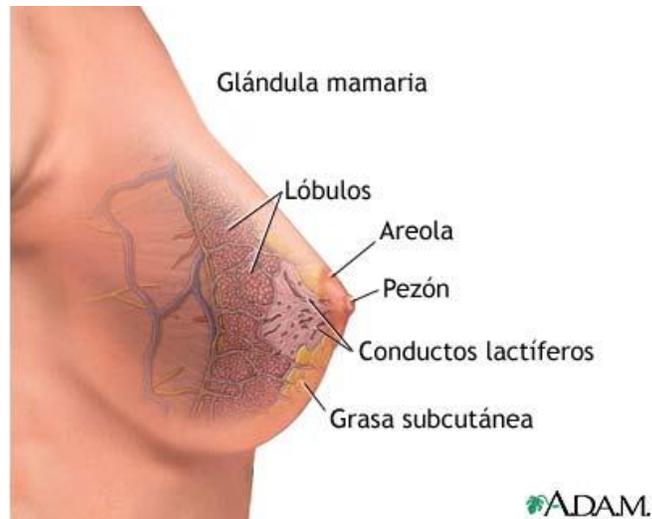


Figura 2. Anatomía de la glándula mamaria (<http://www.nlm.nih.gov>)

Anatómicamente, la mama se divide en cuatro cuadrantes: cuadrante inferior izquierdo y derecho y cuadrante superior izquierdo y derecho (Figura 3). Si la lesión mamaria está ubicada en el cuadrante superior externo, donde hay más tejido mamario se considera de mayor riesgo, ya que se encuentra más cerca a los vasos linfáticos de la axila (IMSS, 2004).

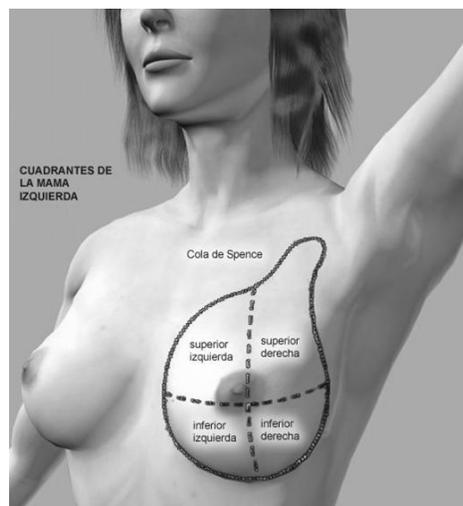


Figura 3. División de la mama en 4 cuadrantes (<http://www.iqb.es>).

2.3 Lesiones de la mama

La patología benigna de la mama es importante porque es más común que el cáncer y se refiere a cualquier nódulo o anomalía detectada por mastografía que se somete a biopsia y el resultado indica

ausencia de células cancerosas. Las formas más comunes y no proliferativas de enfermedades benignas no corren un riesgo mayor de presentar Ca de mama, siempre y cuando la mujer no cuente con antecedentes familiares en primer grado. Sin embargo, ocurre lo contrario en los de tipo proliferativo, porque estas lesiones indican un aumento en el riesgo de presentar Ca de mama en el futuro, aunque los antecedentes familiares sean negativos para dicho cáncer (Hartmann *et al*, 2005)

Una lesión en la mama obliga a definir si es o no cancerosa. El diagnóstico diferencial de una lesión mamaria sólida incluye (Fiorica, 2000):

1. Enfermedades inflamatorias: mastitis aguda, mastitis de células plasmáticas, absceso subareolar y necrosis adiposa
2. Tumores benignos: cambios fibroquísticos (mastopatía), adenomas de la lactación, papiloma intraductal, fibroadenoma, adenoma de pezón y tumor de células granulares.
3. Tumores malignos: carcinoma ductal, carcinoma lobular, sarcomas y tumores metastásicos.

2.3.1. Mastopatía Fibroquística (MF)

Los tumores benignos son debidos a formaciones fibroquísticas. El quiste es una tumoración de contenido líquido en el que los productos del interior pueden calcificarse provocando lo que se conoce como microcalcificaciones. En algunas ocasiones los quistes, que suelen ser benignos, se rompen originando inflamación crónica y fibrosis (Lombardía *et al.*, 2002). La MF es la enfermedad benigna más común de la mama, hay una reacción mayor del tejido mamario en respuesta a las oscilaciones de la concentración de hormonas ováricas (estrógenos y progesterona), siendo mayor su incidencia en mujeres de 20 a 50 años. Por ello, la MF tiende a mejorar después de la menopausia. El dolor (mastodinia) es el síntoma más común pero suele cursar con alteraciones de la consistencia de la mama y formación de fibrosis y quistes (Fiorica, 2000).

Sin embargo, en el 2005, Hartmann *et al.* realizaron un estudio sobre el riesgo de desarrollar Ca de mama a partir de lesiones benignas. En el estudio participaron 9087 mujeres (edad promedio 54.1 años) que habían sido diagnosticadas con enfermedad benigna del seno y se les hizo seguimiento por un promedio de 15 años. Los hallazgos histológicos se definieron como lesiones no proliferativas (66.7% de las mujeres), lesiones proliferativas atípicas (29.6% de las mujeres), e hiperplasia atípica (3.7%). Durante el seguimiento, se desarrollaron 707 casos de Ca de mama. El riesgo relativo (RR)

para cáncer fue de 1.56. Las mujeres con hiperplasia atípica tuvieron el más alto riesgo (RR de 4.24), seguidas de aquellas con cambios proliferativos sin atipia (RR de 1.88) y lesiones no proliferativas (RR de 1.2). Sin embargo, algunos autores afirman que la fibrosis no aumenta el riesgo de desarrollar un tumor y no requiere de un tratamiento especial y que la presencia de uno o más quistes no favorece la aparición de tumores malignos. Estos autores afirman que los tumores benignos están relacionados en su mayoría con factores genéticos y los síntomas que producen son dolor e inflamación, pero no se diseminan al resto del organismo (Lombardía *et al.*, 2002).

Tabla 1. Tipo de lesiones benignas y riesgo de desarrollar carcinoma

Sin riesgo aumentado	Riesgo ligeramente aumentado	Riesgo moderadamente aumentado	Alto riesgo
Cambio apócrino	Hiperplasia epitelial moderada o florida	Hiperplasia ductal atípica	Carcinoma ductal <i>in situ</i>
Ectasia ductal	Adenosis esclerosante	Hiperplasia lobulillar atípica	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>
Hiperplasia epitelial leve			

(<http://scgd3murcia.iespana.es>)

2.3.2 Cáncer de Mama (Ca de Mama)

El proceso mediante el cual se origina un tumor maligno (carcinogénesis) es complejo, transcurre a lo largo del tiempo y a través de diferentes etapas: iniciación, promoción y progresión (Torroella y Villa, 1998)

1. **Iniciación.** Involucra la formación de células preneoplásicas mutadas, producidas por un efecto genotóxico sin embargo, la célula no está necesariamente destinada a la malignización. Los agentes iniciadores son compuestos que pueden interactuar con el ADN y dañarlo (Klauning y Kamendulis, 2004).
2. **Promoción.** Ocurre una expansión clonal a partir de la célula que se inició y el tumor puede ser visible es decir, ocurre un incremento en la proliferación celular y/o una disminución de la apoptosis en la población de células blanco. Aquí todavía se trata de una neoplasia benigna sin embargo, se requiere la presencia continua del estímulo promotor para el desarrollo del tumor (esteroides, grasa dietaria, cigarro, entre otros) y es un proceso reversible

3. Progresión. Involucra cambios celulares y moleculares, que corresponden a un período entre la premalignidad y el cáncer. Es una etapa irreversible, que involucra inestabilidad genética, cambios en el núcleo y disrupción de la integridad de los cromosomas (Klauning, y Kamendulis, 2004; Tsao *et al.*, 2004). El rasgo distintivo de esta etapa es la capacidad para escapar, invadir y colonizar o metastatizar órganos distantes. Esta capacidad la adquieren algunas células que han logrado autonomía y pueden atravesar la membrana basal del tejido al cual pertenecen, entrar a los vasos sanguíneos o linfáticos y trasladarse a través de ellos a regiones distantes colonizando un nuevo órgano reproduciéndose activamente en él, originando nuevas formaciones tumorales con células cada vez más autónomas y agresivas. Toda esta secuencia se conoce como la cascada metastásica, que es la que realmente ocasiona la muerte del paciente (Torroella y Villa, 1998)

El Ca de mama es una enfermedad maligna en donde la proliferación acelerada, desordenada y no controlada de células forman un tumor que invade los tejidos vecinos y metastatiza a órganos distantes del cuerpo. Como otros tumores malignos, el Ca de mama es consecuencia de alteraciones en la estructura y función de los genes (Martínez-Tlahuel, 2007). Hay diferentes tipos de tumores malignos de mama, pero todos tienen en común que forman un nódulo que puede diagnosticarse antes de que se extienda fuera de la mama (Knaul *et al*, 2009). Los tumores se dividen en dos categorías: carcinoma *in situ* (no infiltrante) y carcinoma infiltrante que, a su vez, ambos pueden ser ductal o lobulillar

1. El carcinoma *in situ* son células sin capacidad de atravesar la membrana basal y que, por tanto, son incapaces de producir metástasis. El carcinoma ductal *in situ* consiste en la proliferación maligna de células que crecen dentro de la estructura epitelial mamaria, representando un factor de riesgo de desarrollar carcinoma invasor de hasta el 50%. El carcinoma lobular *in situ* es una proliferación neoplásica de células epiteliales en la unidad lobular del ducto terminal, con características morfológicas específicas distorsionando el conducto terminal y el lobulillo, aunque los lobulillos afectados siguen siendo reconocibles (Mallon *et al.*, 2000). sin embargo, el padecer de carcinoma lobular *in situ* en una mama aumenta el riesgo de padecer de cáncer de mama en cualquier de las mamas (Instituto Nacional del Cáncer, 2009)

2. El carcinoma ductal infiltrante es un tumor epitelial maligno e invasivo. Suele presentar gran cantidad de tejido fibroso, dando al tumor una consistencia dura. Es el Ca de mama más común siendo responsable de aproximadamente el 80% de todos los casos de Ca de mama. El carcinoma lobulillar infiltrante suele ser multicéntrico dentro de la misma mama (Lombardía *et al*, 2002).

a) Diagnóstico de Ca de mama

El diagnóstico de Ca de mama se hace por medio de:

1. Autoexploración. Es una técnica basada en la observación y palpación que hace la mujer en sus propias mamas. En un alto porcentaje son las mujeres quienes detectan los nódulos que indican una alteración mamaria (Brandan y Villaseñor, 2006).

2. Mastografía. También es conocida como mamografía y es una imagen plana de la glándula mamaria obtenida con rayos X, detecta alrededor de 90% de los casos de Ca de mama pero puede verse limitado en presencia de mamas con densidad aumentada (mujeres jóvenes, mujeres que usan anticonceptivos orales y/o terapia de reemplazo hormonal). En estos casos el ultrasonido o bien la resonancia magnética nuclear serán los métodos de elección. En la menopausia la mastografía es el mejor método para diagnosticar lesiones pequeñas no palpables (Martínez-Tlahuel, 2007).

El Colegio Estadounidense de Radiología ha elaborado un sistema de datos y reportes llamado Breast Imaging Reporting and Data System (BIRADS, por sus siglas en inglés) (Brandan y Villaseñor, 2006) que establece un grado de sospecha de malignidad y permite la toma de decisiones para maximizar la detección del cáncer en estadio precoz y reducir los falsos positivos en las biopsias (Aguirre *et al.*, 2000). Dicha clasificación se basa en categorías bien definidas (IMSS, 2004):

BIRADS 0. Estudio no concluyente, requiere estudios de imagen adicionales (proyecciones adicionales, ampliaciones, vistas especiales).

BIRADS 1. Estudio negativo o normal, las mamas son simétricas, no hay masa, disturbios arquitectónicos o calcificaciones sospechosas presentes.

BIRADS 2. Estudio negativo sin imágenes sugestivas de cáncer en el que se observa lesión o lesiones de naturaleza benigna específica como quistes, lipomas, galactoceles, fibroadenomas, que requieren seguimiento o tratamiento ocasional según indicación clínica.

BIRADS 3. Un resultado en esta categoría debe tener una alta probabilidad de ser benigno, lo cual es cierto en el 97% de las ocasiones. No es un resultado concluyente.

BIRADS 4. Estudio que presenta una imagen con apariencia de malignidad no contundente, debe tener evaluación posterior con biopsia para la confirmación cito-histopatológica de la lesión detectada por imagen.

BIRADS 5. Estudio que presenta imágenes altamente sugestivas de malignidad (micro calcificaciones, imagen nodular irregular, distorsión de la arquitectura mamaria, entre otros). En estos casos se recomienda la realización de una biopsia en forma inmediata para corroborar el diagnóstico y llevar a cabo el tratamiento oportuno.

3. Biopsia. Es la extracción de células o tejidos para que un patólogo pueda observarlas bajo un microscopio y verificar si hay signos de cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2009).

4. Prueba de receptores de estrógeno y progesterona. Esta prueba se usa para medir la cantidad de receptores de estrógeno y progesterona (hormonas) en el tejido canceroso. Si se encuentra un Ca de mama, se examina tejido del tumor en el laboratorio para determinar si el estrógeno y la progesterona pueden influir en la forma en que crece el cáncer. Los resultados de la prueba indican si la terapia con hormonas puede detener el crecimiento del cáncer (Instituto Nacional del Cáncer, 2009).

b) Estadios del Ca de mama

Después de que se diagnostica el Ca de mama se realizan pruebas para determinar si las células cancerosas se diseminaron dentro de la mama o hasta otras partes del cuerpo. El proceso usado se llama estadificación y determina el estadio de la enfermedad (Instituto Nacional del Cáncer, 2009). El Comité Conjunto Americano del Cáncer utiliza el sistema de clasificación TNM (National Cancer Institute, 2005):

* La letra **T**, seguida por un número que va del 0 al 4, indica el tamaño del tumor (Figura 4) y la propagación a la piel o a la pared del tórax debajo de la mama. A un número más alto le corresponde un tumor más grande y/o una mayor propagación a los tejidos cercanos.

* La letra **N**, seguida por un número que va del 0 al 3, indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos a la mama y, si es así, si estos ganglios están adheridos a otras estructuras.

* La letra **M**, seguida por un 0 o un 1, expresa si el cáncer se ha extendido a otros órganos distantes.



Figura 4. Escalas comparativas de tamaños de tumores en mama.

La clasificación, para los subgrupos, se realiza con números que van del I al IV:

- **Estadio I:** el cáncer se ha formado. El tumor mide 2 cm y no se diseminó fuera de la mama.
- **Estadio II:** se divide en II A y II B: El **estadio II A:** No hay presencia de tumor en la mama, pero el cáncer se encuentra en los ganglios linfáticos axilares; o el tumor mide 2 cm y se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares; o el tumor mide más de 2 cm pero no más de 5 cm y no se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares. El **estadio II B:** El tumor mide más de 2 cm, pero no más de 5 cm y se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares; o Mide más de 5 cm, pero no se diseminó hasta los ganglios linfáticos axilares.
- **Estadio III:** se divide en estadio III A, III B y III C: El **estadio III A** no se encuentra un tumor en la mama, se encuentra en los ganglios linfáticos axilares que están unidos entre sí o a otras estructuras (como en los ganglios linfáticos cercanos al esternón). El tumor mide más de 2 cm pero no más de 5 cm. El **estadio III B** se diseminó hasta la pared del pecho o a la piel de la mama. El cáncer que se diseminó hasta la piel de la mama se llama cáncer de mama inflamatorio. El tumor mide más de 5 cm y los ganglios linfáticos axilares están afectados. El

índice de supervivencia relativa a 5 años es del 56%. El **estadio III C**, puede no haber signos de cáncer en la mama o el tumor puede tener cualquier tamaño y se puede haber diseminado hasta la pared del pecho o a la piel de la mama o se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba o debajo de la clavícula; y se puede haber diseminado hasta los ganglios linfáticos axilares o hasta los ganglios linfáticos cercanos al esternón. El cáncer de mama en estadio III C se divide en estadio III C operable y estadio III C inoperable. En el estadio III C operable, el cáncer: se encuentra en 10 o más ganglios linfáticos axilares o se encuentra en los ganglios linfáticos debajo de la clavícula o se encuentra en ganglios linfáticos axilares y en los ganglios linfáticos cercanos al esternón. En el estadio III C no operable del cáncer de mama, el cáncer se diseminó hasta los ganglios linfáticos por arriba de la clavícula (Instituto Nacional del Cáncer, 2009).

- **Estadio IV:** se produce cuando el cáncer se ha diseminado a otras estructuras del cuerpo. Los órganos en los que suele aparecer metástasis con mayor frecuencia son los huesos, los pulmones, el hígado o el cerebro. También puede ser que el tumor haya afectado localmente a la piel. El índice de supervivencia relativa a 5 años es del 16% (National Cancer Institute, 2005).

Una célula cancerosa de mama generalmente se duplica cada 100-300 días. Una neoplasia de mama de 1 cm realiza cerca de 30 duplicaciones antes de alcanzar este tamaño, por lo que este cáncer tiene, como mínimo, unos 7 años de evolución (Brandan y Villaseñor, 2006).

El Ca de mama no puede evitarse, pero es curable si la enfermedad se detecta en una etapa clínica temprana, siendo un dato relevante el hecho de que en México, más de 90% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas, con tumores de más de cinco centímetros, mientras que en sólo 3.7% de las pacientes las lesiones se identifican en estadios tempranos. Esta situación hace más difícil un buen pronóstico e incrementa las tasas de letalidad (Nigenda *et al.*, 2009). El pronóstico y tratamiento dependerá de la etapa clínica (determinada por el sistema de clasificación TNM). Estas etapas se dividen en enfermedad temprana, localmente avanzada y metastásica. Es imprescindible diagnosticarlo en ausencia de síntomas, cuando su tamaño no sea mayor a los 2 cm, ya que de esta forma se puede curar alrededor de ~90% de las mujeres (Martínez-Tlahuel, 2007).

El tratamiento es multimodal (cirugía, quimioterapia, hormonoterapia, terapia biológica y radioterapia), el uso de cada una depende de la etapa clínica en la que se encuentre la paciente. La cirugía es la principal modalidad de tratamiento local del Ca de mama, existen diversos

procedimientos quirúrgicos, considerándose la mastectomía radical modificada (MRM) la principal sin embargo, si el Ca de mama se detecta en una etapa clínica temprana se puede ofrecer un tratamiento conservador (tumorectomía), en el que la paciente puede incluso conservar su seno sin comprometer el tratamiento oncológico radical. Dependiendo del tamaño tumoral, el número de ganglios linfáticos con metástasis y de otros factores clínicos y patológicos se ofrecerá tratamiento con radioterapia, hormonoterapia y/o quimioterapia adyuvante. Estos tratamientos prolongan la supervivencia, el período libre de enfermedad y disminuyen el riesgo de recurrencia loco-regional y a distancia (Martínez-Tlahuel, 2007).

2.4 Factores de riesgo asociados a Ca de mama

Los complejos factores que se asocian al desarrollo del Ca de mama se pueden categorizar en los que producen daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) (genotóxicos) y los que estimulan la proliferación, desarrollo y crecimiento tumoral (mitogénico) (Coppola *et al.*, 2005) Hay muchos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de Ca de mama, los cuales se dividen en factores no modificables y modificables.

2.4.1 Factores de riesgo no modificables

a) Antecedentes heredo familiares

Los factores genéticos contribuyen aproximadamente al 5% de todos los tipos de Ca de mama. Un antecedente familiar de Ca de mama en un pariente en primer grado (madre, hermana o hija) tiene un riesgo de 3 a 4 veces mayor que las que no lo tienen, el tener varios parientes con Ca de mama antes de los 50 años de edad aumenta en casi 50% el riesgo de por vida de sufrir la enfermedad (Vogel, 2009). Se ha encontrado que algunos cánceres heredados tienen vínculo con un gen en el cromosoma 17, BRCA1, que presenta una mutación en familias con Ca de mama en alrededor del 85% de las mujeres. Otros tipos de cáncer relacionados con mutaciones de genes como: BRCA2 (localizado en el cromosoma 13), la mutación de ataxia-telangiectasia y la de p53 (el gen supresor tumoral), se han identificado en mujeres enfermas. Existen pruebas genéticas disponibles para mujeres con alto riesgo de desarrollar la enfermedad (Papadakis, 2007).

b) Edad, Maternidad y Lactancia

La probabilidad de presentar Ca de mama aumenta durante el transcurso de la vida, la edad promedio de la mujer mexicana para desarrollar este tipo de tumor es de 51 años, mientras que en otros países llega hasta 63, pero el dato realmente preocupante es que 45.5% de los casos se presentan en menores de 50 años. Otro dato que llama la atención es que entre 75 y 80% de las mujeres a quienes se les diagnostica la enfermedad no tienen factores de riesgo hereditarios (Nigenda *et al.*, 2009). A lo anterior habría que agregar el acelerado proceso de urbanización que se asocia a cambios en los patrones de reproducción y vida. Las mujeres de países en vías de desarrollo que posponen la maternidad, que tienen un menor número de hijos y deja de amamantar presentan factores que influyen en el desarrollo de la enfermedad (Frenk, 2009). Las mujeres nulíparas y las personas cuyo primer embarazo a término ocurrió después de los 35 años tienen una incidencia 1.5 veces mayor que las múltiparas (Giuliano, 2007).

c) Estrógenos

Se sabe que los estrógenos son esenciales para el desarrollo y crecimiento mamario normal pero existe una relación claramente establecida con la presencia de Ca de mama ya que estimulan la división celular y cuanto más se divide una célula más son las posibilidades de que se exprese una mutación oncogénica o que se desarrolle una nueva. Sin embargo, recientemente se demostró que son también genotóxicos (dañan al ADN). Los estrógenos, junto a la predisposición genética, constituyen los elementos de mayor peso en la génesis de este cáncer (Coppola *et al.*, 2005). La exposición a estrógenos y/o un incremento en la expresión del receptor de estrógeno en células epiteliales mamarias aumentan el riesgo de Ca de mama (Basilio *et al.*, 2007).

El mayor riesgo de Ca de mama con el uso de estrógenos exógenos, en especial los utilizados en la terapia hormonal de reemplazo (THR), ha sido establecido hace muchos años y se ha visto reafirmado por los últimos estudios, en especial el estudio WHI (Women's Health Initiative) y el estudio del Million Women Study Collaborators (Coppola *et al.*, 2005). Hay pruebas de que la administración de estrógenos a mujeres posmenopáusicas en dosis altas y a largo plazo dan como resultado un riesgo mayor de presentar Ca de mama. La administración de progesterona y estrógenos puede reducir de manera notoria la incidencia de la enfermedad en comparación con el uso de estrógenos solos (Giuliano, 2007). Sin embargo, el papel de estas hormonas en la

patogénesis del Ca de mama no se reduce al riesgo de su administración exógena si no también a los estrógenos endógenos y sus metabolitos (Coppola *et al.*, 2005).

Los estrógenos son sintetizados a partir de precursores andrónicos: testosterona y androstenediona. Las enzimas que intervienen en su conversión a estrógenos constituyen un grupo de aromatasas. Estas enzimas se encuentran en la granulosa del ovario, el tejido adiposo, los fibroblastos de la piel, la placenta y el cerebro. El ovario es el sitio de mayor concentración y su síntesis es estimulada por la hormona foliculo estimulante. Los metabolitos de los estrógenos hidroxilados serán: 2-hydroxy-estradiol (2 OH E1), 2-hydroxy-estrone (2 OH E2), 4-hydroxy-estradiol (4 OH ER1), 4-hydroxy-estrone (4OH E2), 16-alfa-hydroxy-estradiol (16 alfa OH E1) y 16- alfa-hydroxy-estrone (16 alfa OH E2). Existe un punto de interés: los 2 alfa hidroxy derivados tienen acciones biológicas opuestas a los 16 alfa hidroxy derivados, los primeros son inhibidores de la proliferación celular con acción antiestrogénica *in vivo* y se observó que aquellas pacientes con alta tasa de metabolismo de estrógenos a 2-hydroxyestrone tienen una disminución de 40% del riesgo del Ca de mama. De esta forma, hay un conjunto de evidencias que sugieren que la forma de metabolizar los estrógenos está estrechamente relacionada al Ca de mama. La actividad estrogénica de los distintos metabolitos es diferente y la actividad estrogénica más fuerte puede aumentar el riesgo de Ca de mama, cáncer de endometrio y otros cánceres (Coppola *et al.*, 2005)

2.4.2 Factores de riesgo Modificables

a) Síndrome metabólico

Los componentes básicos del síndrome metabólico son la obesidad (especialmente de distribución abdominal), la resistencia insulínica, las alteraciones lipoproteínicas (dislipidemias) y el aumento de la presión arterial (Basilio *et al.*, 2007).

El metabolismo lipídico en el Ca de mama parece ser diferente al de otros tipos de cáncer. La mayoría de los cánceres suelen cursar con valores disminuidos de lípidos plasmáticos sin embargo, el Ca de mama se asoció en algunos estudios con aumento del colesterol plasmático, triglicéridos y/o disminución de HDL, pudiendo estar vinculado al cuestionado papel de la dieta grasa sobre el riesgo de la enfermedad. En estudios previos, se demostró que pacientes de recién diagnóstico de Ca de mama presentaron un perfil lipídico compatible con síndrome metabólico, con aumento de

triglicéridos, disminución de HDL y mayor grado de distribución de grasa abdominal (evaluado por el índice cintura/cadera) en comparación con los controles sanos. El hallazgo más interesante fue que las alteraciones mencionadas fueron independientes del estado menopáusico, es decir, se observó no solo en las mujeres posmenopáusicas, sino también en las premenopáusicas. Recientemente, un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en mujeres noruegas dio fuerte evidencia sobre la disminución del HDL como factor asociado e independiente del riesgo de Ca de mama en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso y propuso evaluar el papel de marcadores del síndrome metabólico con respecto al Ca de mama (Basilio *et al*, 2007).

Otro componente importante asociado al síndrome metabólico es el estado pro-inflamatorio, con participación de adipocitocinas producidas por el tejido adiposo. El marcador de elección para inflamación es la Proteína-C-Reactiva medida por métodos de alta sensibilidad (PCRhs). Los niveles de PCR correlacionaron significativamente con el perímetro de la cintura, indicando la asociación entre el tejido adiposo visceral y la inflamación (Basilio *et al*, 2007).

Se debe tener en cuenta que la producción de PCR es inducida por citocinas como la interleucina 6 (IL-6). Las citocinas también muestran un papel importante regulando la síntesis de estrógenos en tejidos periféricos mediante la acción de la aromatasa. Trabajos *in vitro* han probado que la IL-6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica, que ejerce un estímulo para el crecimiento de células de Ca de mama a través de mecanismos aún no identificados. Por lo tanto, el papel de citocinas como la IL-6 en la síntesis de estrógenos y el crecimiento celular mamario sería un punto de conexión no muy explorado hasta el momento, entre el componente inflamatorio del síndrome metabólico y el Ca de mama, no muy explorado hasta el momento. Un modelo que apoya las asociaciones expuestas, es la baja incidencia de Ca de mama en las mujeres inmunosuprimidas, en las cuales la producción de citocinas también está reducida. Este hallazgo refuerza el concepto de que las citocinas, posiblemente a través de la estimulación de la síntesis de estrógenos, tengan un importante papel en la génesis del Ca de mama (Basilio *et al*, 2007).

b) Obesidad

La obesidad es el resultado de un desequilibrio entre la ingestión energética y el gasto. En años recientes México ha experimentado un aumento dramático en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos, de un 33.4% en 1988 a 59.6% en el 2000 y a un 71.9% en el 2006,

convirtiéndose en un problema de salud pública. El desarrollo de la obesidad asciende a partir de los 30 años de edad, presentándose el porcentaje más alto (40%) entre los 40 y 59 años de edad (Romieu y Lajous *et al.*, 2009).

Además de relacionarse a la obesidad con el aumento en la incidencia y riesgo de padecer enfermedades crónico degenerativas como la diabetes, enfermedades coronarias, complicaciones respiratorias entre otros (Kopelman, 2000), en las mujeres tiene una connotación diferente, ya que se asocia a cambios hormonales cíclicos, al embarazo, a la ingesta de anticonceptivos orales y a la menopausia (Riobó *et al.*, 2003) favoreciendo trastornos endócrinos, desarrollando ciertos tipos de cáncer a los que se les llama cáncer hormona-dependientes siendo un ejemplo el Ca de mama (Gerber y Corpet 1999)

Actualmente es bien aceptada la relación entre obesidad y Ca de mama desarrollado en la posmenopausia, mientras que antes de la menopausia los resultados no son tan claros. Las pacientes con Ca de mama obesas tienen mayor riesgo de metástasis a ganglios linfáticos, de tumores de mayor tamaño y de mortalidad, al compararse con pacientes con Ca de mama no obesas. Además, hay evidencias que sugieren que en mujeres con historia familiar de Ca de mama el aumento de peso incrementa el riesgo de desarrollo de la enfermedad, en comparación con mujeres con historia familiar positiva pero delgadas (Basilio *et al.*, 2007).

Una evidencia, aunque indirecta, del papel de los estrógenos en la obesidad consiste en la fuerte asociación entre los niveles de estrógenos y adiposidad en la mujer posmenopáusica, siendo el tejido adiposo el sitio de mayor producción de estrógenos. La biosíntesis de estrógenos es catalizada por la enzima aromatasa, que produce la aromatización de un anillo de andrógenos de 19 átomos de carbonos, generando un anillo fenólico de estrógenos de 18 carbonos. Este mecanismo de aromatización periférica eleva los niveles circulantes de estrógenos, siendo muy probablemente la causa biológica de la asociación entre obesidad y el Ca de mama posmenopáusico (Basilio *et al.*, 2007). Por otro lado, existen otros factores adicionales asociados con la obesidad (principalmente de localización abdominal) como son:

- **Insulinemia.** Se ha postulado la elevada probabilidad que tienen las mujeres obesas con abundante tejido adiposo y gran ingestión de grasas de contraer Ca de mama (Salas *et al.*, 2006). Es sabido que en las personas obesas hay una producción excesiva de ácidos grasos libres y de

factor de necrosis tumoral alfa, sustancias que están involucradas en la resistencia a la insulina. Es posible que la hiperinsulinemia favorezca la proliferación de las lesiones neoplásicas como el carcinoma ductal *in situ* (Stoll, 2000). Estudios epidemiológicos han demostrado que la obesidad abdominal, la hiperinsulinemia, al igual que concentraciones elevadas de estradiol y testosterona libres, son marcadores importantes para el desarrollo de Ca de mama. Tanto la insulina como el factor de crecimiento insulínico IGF-1 actúan como mitogénicos, regulando el crecimiento, la diferenciación y la transformación celular. Concentraciones elevadas de insulina, estimulan la síntesis de ADN y la proliferación celular *in vitro*, a través del receptor del factor de crecimiento insulínico (IGF-1). Los componentes del sistema IGF han sido claramente implicados en la progresión del Ca de mama; el IGF-1 y el IGF-2 son péptidos mitogénicos y antiapoptóticos que influyen en la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo las células mamarias transformadas del cáncer (Basilio *et al*, 2007).

Aproximadamente la mitad de los tumores primarios mamarios sobre-expresan el receptor IGF-1 comparado con tejido normal, sugiriendo que estos carcinomas tienen mayor respuesta a los efectos de la IGF-1. Otros autores demostraron que elevadas concentraciones de IGF-1 correlacionaron positivamente con el riesgo de Ca de mama en mujeres premenopáusicas, pero no en mujeres posmenopáusicas. Se interpreta que, aunque la relación entre la concentración de IGF-1 y el riesgo de Ca de mama, ambos aumentados en mujeres obesas posmenopáusicas, no sería directamente causal, podría ser un importante factor fisiopatológico de conexión entre la obesidad y Ca de mama (Basilio *et al*, 2007).

- **Tejido adiposo y leptina.** El tejido adiposo ha sido reconocido recientemente como un activo participante en la homeostasis de energía y de otras funciones fisiológicas. Se ha acuñado el término “adipocitocinas” para referirse a los factores biológicamente activos producidos por el tejido adiposo que modulan funciones fisiológicas en otras partes del cuerpo. Entre ellos se encuentran principalmente, la leptina, IL-1, IL-6, factor tumoral y la adiponectina (Flores *et al.*, 2009).

Se ha propuesto que la leptina juega un papel importante en el control del peso corporal a través de los efectos sobre la ingesta de alimentos y el gasto de energía (Snoussi *et al.*, 2006). Cuando hay deficiencia de leptina la saciedad se encuentra alterada, lo cual trae como consecuencia un hambre constante que conduce al excesivo consumo de alimentos. Se ha especulado que la leptina aumenta

cuando se ha incrementado el tamaño de los adipocitos en un esfuerzo de suprimir el apetito e inhibir el almacenamiento de grasa. Los sujetos obesos con concentraciones elevadas de leptina circulante pueden ser resistentes al efecto de saciedad que normalmente imparte esta hormona (Casanueva, 2001). La hiperleptinemia es una característica común en las mujeres obesas que en estudios epidemiológicos arrojan una correlación positiva entre la obesidad y el riesgo de Ca de mama (Snoussi *et al.*, 2006).

La leptina ejerce su acción fisiológica a través de los receptores de la leptina (LEPR). En animales y líneas celulares humanas. La leptina y LEPR se han asociado claramente a una mayor proliferación tumoral *in vitro* y/o *in vivo*. En un estudio de casos y controles llevado a cabo en Túnez en 1996-2003, se demostró que la leptina y LEPR están expresados en el tejido de Ca de mama y actúan a favor de la proliferación y la metástasis; aunque dicha relación sigue siendo controversial. Estos efectos se han documentado en células embrionarias, endoteliales, hematopoyéticas, células epiteliales de mama, riñón, hígado y páncreas (Snoussi *et al.*, 2006). Se ha observado que la leptina es capaz de inducir la expresión de aromatasa *in vitro*, lo que pudiera explicar el efecto proliferativo en células cancerígenas responsivas a estrógenos (Catalano *et al.*, 2004).

c) Actividad física

El interés acerca del papel preventivo y protector de la actividad física en el desarrollo del cáncer se debe a que se considera uno de los factores de riesgo que puede ser modificado con los cambios en el estilo de vida, aunque se puede asociar generalmente con otras conductas de salud en el área de la alimentación, disminución en el consumo de alcohol, tabaco, en el mantenimiento del peso corporal, los cuales también se relacionan con el riesgo de desarrollar cáncer. Sin embargo, el mecanismo biológico que explica la relación de la actividad física y el desarrollo del cáncer es el tiempo a la exposición de las hormonas sexuales, lo que permite disminuir los cánceres hormono dependientes en los que se incluyen el de mama, endometrio, ovario, próstata y de testículo (Friedenreich *et al.*, 2002).

Se sabe que el incremento en el consumo energético produce estimulación de la secreción adrenal de andrógenos, disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y elevada aromatización de los andrógenos con el consecuente aumento de la biodisponibilidad de estrógenos

(Ortiz-Rodríguez *et al.*, 2008); de esta forma se genera un ambiente que promueve la carcinogénesis e inhibe la apoptosis (Torres-Sánchez *et al.*, 2009).

En el caso del Ca de mama, se ha estudiado que la menarca temprana, menopausia tardía, edad de primer embarazo, dejar de lactar y el número de ciclos ovulatorios aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad tanto en mujeres premenopáusicas como en postmenopáusicas debido a la exposición por mayor tiempo de los estrógenos (Friedenreich *et al.*, 2002). Al realizar alguna actividad física hay aumento de los niveles de SHBG, debido a esto se reduce la biodisponibilidad de estrógenos y la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia disminuyendo así el riesgo de desarrollar la enfermedad (Romieu y Lajous, 2009).

Al observar que el ejercicio disminuye dicha exposición, organizaciones de salud han establecido una guía de actividad física, recomendando realizar 30 min/día una actividad de intensidad moderada a vigorosa 5 días a la semana o más. Una intensidad moderada a vigorosa es cualquier actividad física que aumente la actividad cardíaca o que cause que el individuo sude, como por ejemplo una caminata vigorosa, deportes recreativos, trabajos domésticos intensos y trabajo de jardinería (Friedenreich *et al.*, 2002). Esta situación se confirmó con un estudio de casos y controles llevado a cabo en México, en donde se observó que la actividad física moderada (yoga, caminata, bicicleta) se asoció inversamente al desarrollo del Ca de mama en mujeres postmenopáusicas con una reducción para el Ca de mama por cada hora aumentada de actividad física moderada por semana (Romieu y Lajous, 2009). La evidencia de la asociación entre actividad física y Ca de mama se ha reflejado en 32 estudios, en los cuales se observó una disminución de 30 a 40% en el riesgo de desarrollar la enfermedad (Friedenreich *et al.*, 2002).

Ortiz-Rodríguez *et al* (2008) encontraron que el porcentaje de mujeres que realiza cuando menos media hora diaria de actividad física moderada fue de 71.5% y de actividad vigorosa 17.2% sin embargo, llama la atención que a pesar de estas cifras, el 42.3% de las mujeres son obesas. Esto quizá se deba a que la actividad que realizan no sea efectiva para reducir el peso sino para mantenerlo o que influyan otros factores como la genética o una dieta alta en energía, por lo que sería necesario aumentar la actividad.

d) Alcohol

El consumo de alcohol es el único factor de riesgo bien establecido relacionado con el Ca de mama. Según los resultados de las investigaciones científicas, la acción directa de los productos del etanol afecta las membranas celulares del epitelio mamario y lesiona el tejido hepático cuya insuficiencia permite que se incrementen los estrógenos. Esto, a su vez, modifica el metabolismo provocando la generación de radicales libres que ejercen una acción favorecedora del Ca de mama (Salas *et al.*, 2006; Torres-Sánchez *et al.*, 2009). Dicho efecto se ha observado tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas y se calcula que existe un incremento del 10% en el riesgo de padecerlo con el consumo de 10 mg por día de etanol y no varía de acuerdo al tipo de bebida alcohólica. Tampoco parece depender de la frecuencia de consumo y se presenta en su mayoría cuando los tumores son positivos a estrógenos sin embargo, esto puede mitigarse con la administración de folato. En un estudio realizado por Zhang *et al* (2003), se analizó en mujeres la concentración de folato en plasma con el consumo de alcohol. Se observó que un consumo elevado de alcohol (más de 15 g/día) aumenta el riesgo de Ca de mama sólo en las mujeres con niveles bajos de folato en tanto que una alta concentración de folato, aparentemente reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad (Romieu y Lajous, 2009; Vogel, 2009).

e) Dieta

Numerosos trabajos demuestran que la alimentación tiene un papel importante en el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer ya que los alimentos contienen diferentes nutrimentos y compuestos que pueden iniciar, acelerar o incluso detener el desarrollo de un tumor maligno. En los cánceres hormono-dependientes en general y en el Ca de mama en particular, la asociación es más débil y menos consistente y de ahí el interés de aportar mayores antecedentes con relación al tema (Torres-Sánchez *et al.*, 2009)

La variabilidad geográfica de la incidencia del Ca de mama en el mundo fue una de las primeras observaciones para sugerir que las diferencias en los hábitos dietéticos podían relacionarse con el desarrollo de dicha neoplasia. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en mujeres japonesas residentes en Japón se observó que tenían un bajo riesgo de desarrollar Ca de mama y éste se incrementó cuando emigraron a Hawai, riesgo que se incrementó si nacían y permanecían en

Estados Unidos de América. Lo anterior sugiere que, entre otros factores ambientales, el cambio de la dieta oriental a la occidental es un determinante de dicho riesgo (Torres-Sánchez *et al.*, 2009).

En México, el Ca de mama presenta una distribución geográfica caracterizada por altas tasas de mortalidad en el norte del país en comparación con el sur, las cuales podrían estar relacionadas con los diferentes patrones alimentarios que contrastan en dichas regiones (Galván-Portillo *et al.*, 2007). A través de modelos matemáticos se encontró que las mujeres mexicanas nacidas entre 1940 y 1955 presentaron los mayores aumentos en mortalidad por Ca de mama en comparación con las nacidas después de ese período. Dicho periodo se caracterizó por la introducción al ambiente de contaminantes químicos utilizados para diferentes fines durante la Segunda Guerra Mundial. La información muestra cómo la mortalidad por Ca de mama se concentra principalmente en los estados del norte de la República Mexicana (Knaul *et al.*, 2009).

De acuerdo a un estudio llevado a cabo por Galván *et al.* en el 2007, en el que agruparon los estados del país en alto riesgo de Ca de mama (Sonora, Querétaro, Veracruz, Nuevo León, Guanajuato, Baja California, Coahuila, Chihuahua, Morelos, Colima, Jalisco, Nayarit, Sinaloa, Aguascalientes, Tamaulipas y Baja California Sur) y bajo riesgo (Quintana Roo, Chiapas, Durango, San Luis Potosí, Tlaxcala, Zacatecas, Guerrero, Tabasco, Puebla, Yucatán, Michoacán, Oaxaca, Edo de México, DF, Hidalgo y Campeche) se observó un consumo significativamente mayor de hidratos de carbono, fibra, magnesio y calcio en los estados de bajo riesgo, en comparación con los de alto riesgo de Ca de mama. Al ajustar por lactancia, sólo se mantuvo el efecto protector del consumo de magnesio y de fibra, sugiriendo que el consumo elevado de fibra y magnesio podría estar asociado con una reducción significativa en las tasas de mortalidad por Ca de mama en mujeres premenopáusicas en México (Romieu y Lajaous, 2009). Estos resultados deben ser interpretados con cautela ya que provienen de un estudio de datos agregados que no permiten evaluar las condiciones de riesgo específicas a nivel individual (Galván-Portillo *et al.*, 2007).

2.5 Macronutrientes y Ca de mama

2.5.1 Hidratos de Carbono

El consumo elevado de hidratos de carbono, en particular aquellos de rápida absorción, puede aumentar al riesgo de desarrollar Ca de mama ya que mantienen una constante demanda de

insulina. Esta asociación es más fuerte en poblaciones genéticamente susceptibles a la resistencia insulínica como en México, particularmente cuando se combinan niveles bajos de actividad física y obesidad. Los hidratos de carbono contribuyen con el mayor aporte de energía (64%) en la dieta diaria en la población mexicana, con un consumo diario de 357 g/día. Witte *et al.* (1997) reportaron que el consumo de hidratos de carbono y bebidas dulces se asoció con el riesgo de desarrollar Ca de mama en mujeres premenopáusicas siendo una de las hipótesis sugeridas que el consumo de hidratos de carbono está relacionado con la ruta de la insulina (Romieu *et al.* 2004).

Estudios observacionales sobre la relación del consumo de frutas y verduras y la incidencia del Ca de mama arrojan resultados inconsistentes. Algunos estudios reportan asociación del cáncer con el consumo de verduras pero no con el consumo de frutas. Estudios de metanálisis de casos y controles reportan una pequeña disminución en la incidencia del Ca de mama con un consumo elevado de granos sin embargo, en un estudio reciente de cohorte no encontraron asociación (Prentice *et al.*, 2006).

En un estudio de casos y controles realizado en mujeres viviendo en la ciudad de México entre 1990 y 1995 se evaluó la relación entre dieta y factores reproductivos con riesgo de desarrollar Ca de mama. Las variables que se incluyeron fueron edad (grupos de 5 años), edad del primer embarazo (menos de 20, 20-29 o más de 29 años), número de embarazos (0 de 1 a 2, de 3 a 4 o más de 5) y antecedente familiar de Ca de mama. Todos los modelos fueron ajustados por la cantidad de energía consumida y haciendo la separación entre premenopáusicas y posmenopáusicas. El total de hidratos de carbono se relacionó significativamente con el riesgo de desarrollar Ca de mama, observándose también un aumento en el riesgo al consumir sacarosa y fructosa. Entre las mujeres premenopáusicas, el riesgo de desarrollar Ca de mama se incrementó con el consumo de hidratos de carbono totales y sacarosa (Romieu *et al.*, 2004).

2.5.2 Fibra

El mecanismo biológico por el que la fibra dietética ejerce su efecto protector en el Ca de mama se fundamenta en que ésta atrapa los estrógenos conjugados en el intestino delgado, facilitando su tránsito a través del mismo e interfiriendo en su absorción y aumentando su excreción. Sin embargo, este efecto protector no ha podido ser confirmado mediante estudios prospectivos (Galván-Portillo *et al.*, 2007).

2.5.3 Proteína

En Latinoamérica el consumo per cápita de carne, principalmente en Argentina y Uruguay, es en promedio de 80 kg por año por persona, mientras que en México es de 58.4 kg por año. Estudios realizados sugieren que no sólo el consumo de carne sino también su origen (blanca o roja) y la forma de cocinarla (frita, cocida, asada) son factores que se relacionan en grado significativo con la incidencia de Ca de mama. En un estudio reciente que analizaron los tipos de dietas (occidental y tradicional) se observó que las mujeres que padecen Ca de mama tienen un patrón de dieta occidentalizado (carne frita, a la parrilla y carnes procesadas) en comparación con las mujeres que no desarrollan Ca de mama. El incremento del riesgo de Ca de mama vinculado con el consumo de carne roja se ha notificado de forma consistente también en Brasil y Argentina (Torres-Sánchez *et al.*, 2009).

Los mecanismos propuestos para la relación entre el consumo de carnes rojas y desarrollo de Ca de mama se basan en la producción de compuestos nitrosos y la liberación de hierro. Los compuestos nitrosos se generan durante la digestión como consecuencia de las bacterias presentes en el estómago y el intestino grueso, así como durante el proceso de cocción, en el cual las elevadas temperaturas favorecen la generación de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. De manera adicional, durante el proceso de cocción el grupo hemo libera hierro, que favorece la producción de radicales libres, activa los factores de transcripción encargados de la respuesta oxidativa, las citocinas proinflamatorias y las señales de hipoxia (Torres-Sánchez *et al.*, 2009).

2.5.4 Grasa

La grasa es un macronutriente que aporta la mayor fuente de energía en la dieta. Aunque la grasa es necesaria, mucha cantidad puede llevar a enfermedades del corazón, obesidad, cánceres y otros problemas de salud. La grasa de la dieta y los subtipos (saturada, poliinsaturada, monoinsaturada) viene en varias formas, siendo el mayor aporte de grasa saturada proviene de la carne, huevo, aves, coco, aceite de coco entre otros. Los ácidos grasos monoinsaturados se cubren principalmente a partir de aceites vegetales y ciertas carnes siendo el más abundante el ácido oleico (Binukumar y Mathew, 2005). Los ácidos grasos poliinsaturados se dividen en 2 familias indispensables (ácido linoleico, familiar del omega-6 y alfa linolénico, familia del omega-3) que se requieren para la síntesis

de eicosanoides que participan en la regulación del metabolismo y proporcionan ácidos grasos que forman parte de la estructura de las membranas y son vehículos para la absorción de las vitaminas liposolubles. Los ácidos grasos omega-3 se encuentran en pescados y alimentos de origen marino y los omega-6 en aceite de maíz, semilla de soya, nueces entre otros (Aguilar-Salinas y Kaufer-Horwitz, 2008).

Un informe publicado en conjunto por la OMS y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) referente al papel de la dieta y la nutrición en la prevención de enfermedades crónicas, recomiendan un consumo total de lípidos de 15-30%. De ellos el 6 al 10% como ácidos grasos poliinsaturados, del 5 al 8% omega-6 y de 1-2% omega-3; el resto de la energía debe de provenir de ácidos grasos monoinsaturados. En general, la deficiencia de ácidos grasos omega-3 y omega-6, se traduce en anormalidades en el crecimiento, disminución en la síntesis de prostaglandinas, deterioro en la respuesta inmunitaria y alteraciones visuales (Aguilar-Salinas y Kaufer-Horwitz, 2008).

El papel del consumo de grasa como factor de riesgo para el desarrollo de Ca de mama es controversial. Estudios en alimentación animal han mostrado por décadas que la ingesta elevada de grasa en la dieta induce a la carcinogénesis mamaria (Romieu y Lajous, 2009). Las poblaciones con alto consumo de grasa, presentan generalmente prevalencias altas de Ca de mama pero los estudios individuales no han confirmado una asociación entre las dietas altas en grasa y el riesgo de su desarrollo (Vogel, 2009). El consumo de grasa total parece tener una asociación con el riesgo de padecer Ca de mama, si bien no se conoce bien esta asociación, la restricción de grasa como estrategia, ha reducido el riesgo del desarrollo de la enfermedad. En México, 2 estudios de casos y controles en mujeres posmenopáusicas no reportaron asociación para la grasa saturada, pero sí una asociación inversa con la grasa poliinsaturada (Romieu y Lajous, 2009). En estudios de cohorte y de casos y controles se investigó la asociación entre el consumo de productos lácteos y el riesgo de desarrollar Ca de mama. La mayor parte de los estudios no mostró un patrón consistente de aumento o disminución del riesgo de Ca de mama atribuible al consumo de productos lácteos o con el consumo de productos lácteos altos o bajos en grasa, leche, queso, mantequilla (Vogel, 2009).

2.6 Micronutrientos y Ca de mama

2.6.1 Minerales

2.6.1.1 Hierro (Fe) Y Cobre (Cu)

El Hierro (Fe) es uno de los nutrientes inorgánicos más abundantes de la naturaleza y en el cuerpo humano. El 60% se encuentra en forma de hemoglobina, el 25% como reservas en el organismo y el 15% restante está en la mioglobina muscular y formando parte de algunas enzimas. En el cuerpo se encuentra de 3 formas: ferroso (+2), férrico (+3) y ferril (+4), teniendo una gran capacidad oxidativa lo que permite la transferencia de electrones para formar y deshacer enlaces con otros elementos químicos. Las principales funciones del Fe son el transporte de oxígeno a los tejidos y la transferencia de electrones en el metabolismo energético. También está relacionado con la replicación celular, la acción de algunas hormonas y participa en el sistema inmune; es necesario para la mielinización de la médula espinal y el cerebro, es además cofactor de numerosas enzimas participantes en la síntesis de neurotransmisores y de ADN (Rivera *et al.*, 2005).

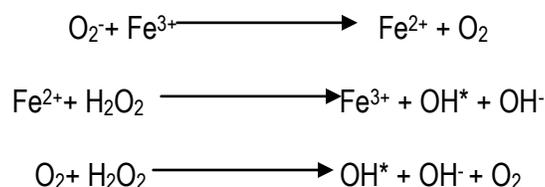
Es un nutriente indispensable para el funcionamiento celular y a su vez un elemento potencialmente tóxico para las células y tejidos ya que permite que las células tumorales proliferen descontroladamente. Por tal motivo la OMS ha propuesto una ingestión diaria máxima recomendable de 0.8 mg/kg de peso para los adultos, cifra en la cual se incluyen todas las formas de hierro (hem y no hem) exceptuando los suplementos. Cuando se presenta exceso en el consumo de Fe, la capacidad de unión de la transferrina es rebasada provocando que el Fe se acumule en el parénquima celular del hígado, corazón y otros tejidos pudiendo resultar en daño celular o fibrosis con alto riesgo de desarrollar cáncer. Aunque no de manera concluyente, la deficiencia de Fe se ha asociado con la incidencia de enfermedades degenerativas y, a las altas reservas, con el desarrollo de cáncer en diversos tejidos. Se carece de información nacional suficiente para poder establecer un límite superior de consumo (LSC) por lo que se considera adecuado adoptar el LSC propuesto por el comité del FNB/IOM, que es de 45 mg/día de Fe (Rivera *et al.*, 2005).

Por su parte, el cobre (Cu) es un nutriente que está ampliamente distribuido en la naturaleza, en los organismos vivos se encuentra casi exclusivamente con valencias de +2 y +1. Este nutriente es adecuado para liberar y aceptar electrones y sobre todo para la transferencia de electrones al

oxígeno molecular. La función bioquímica más importante del Cu es catalítica, formando parte de varias metaloenzimas que actúan como oxidasas en la reducción de oxígeno molecular. Las consecuencias fisiológicas de la deficiencia del Cu incluyen defectos en el tejido conectivo que puede producir problemas esqueléticos, vasculares y de anemia, esta última debido a una utilización deficiente de Fe, además de problemas en el sistema nervioso y posiblemente en el sistema inmune. Se ha informado que la deficiencia marginal de Cu puede tener efectos importantes en el aumento de los niveles de colesterol, disminución en las pruebas de tolerancia a la glucosa, reducción en la respuesta inmune y en la capacidad antioxidante del organismo. Sin embargo, algunos estudios en humanos sugieren la presencia de problemas gastrointestinales incluyendo dolor abdominal, diarrea y vómito debido a la ingestión alta de Cu (iguales o mayores a 4.8 mg/día) (Rosado, 2005).

Ambos minerales son agentes capaces de inducir estrés oxidativo (prooxidantes), que es el estado de la célula en el cual se encuentra alterada la homeostasis óxido-reducción intracelular debido a un desbalance entre prooxidantes y antioxidantes. Este desbalance se produce a causa de una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) (Ríos de Molina, 2003). Cuando hay aumento de EROs se induce daño a moléculas biológicas como hidratos de carbono, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de cada uno de ellos. Por la alta inestabilidad de dichos minerales, los radicales libres se fusionan a biomoléculas sustrayéndoles un electrón, perdiendo de esta manera su función específica en la célula. Si se trata de lípidos (ácidos grasos poliinsaturados) se dañan las estructuras como las membranas celulares alterando la permeabilidad, conduciendo al edema y muerte celular o bien afectando a lipoproteínas mediante la oxidación de las LDL dando lugar a la placa ateromatosa; a este proceso se le conoce como peroxidación lipídica. Cuando se une a proteínas se oxidan preferentemente los aminoácidos fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina, con lo que se ven afectadas sus funciones como transportadores iónicos de membrana, receptores y mensajeros celulares, entre otras. Otra molécula que es dañada es el ADN, el daño a los ácidos nucleicos produce bases modificadas, lo que produce mutaciones y carcinogénesis por una parte, o la pérdida de expresión por daño al gen específico (Rodríguez *et al.*, 2001).

Los principales EROs son: el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el radical hidroxilo (OH^*). El H_2O_2 puede reaccionar con metales divalentes (libres o unidos a proteínas) y producir OH^* vía la reacción de Fenton dependiente de que junto con Fe^{+2} (Ferrer *et al.* 1999; Ríos de Molina, 2003):



2.6.1.2 Magnesio (Mg)

Es el segundo elemento más abundante a nivel celular y se encuentra involucrado en la mayoría de las vías metabólicas. Se requiere para mantener la estructura celular ya que interviene en la activación e inhibición de enzimas importantes en la modulación de la proliferación celular así como la progresión y diferenciación. Con respecto a la estabilidad genómica, el magnesio interviene en la replicación del ADN y síntesis de proteínas, el balance oxidativo de la célula y diversos procesos de regulación y apoptosis. En estudios epidemiológicos, el consumo de magnesio se ha asociado a un decremento en el riesgo de cáncer de colon, colorectal y próstata. Con respecto al Ca de mama la información es escasa (Galván-Portillo *et al.*, 2007).

2.6.1.3 Calcio (Ca)

El calcio es necesario para mantener la estructura y función celular. En el cuerpo humano adulto, el 99% del calcio se encuentra en huesos y dientes y el otro 1% se encuentra en la sangre, en el líquido extracelular y varios tejidos como el de la mama. Este mineral se ha asociado con la reducción del riesgo de desarrollar desórdenes epiteliales en las mamas (precursores del Ca de mama en ratas) y ha mostrado reducir la proliferación de células mamarias. El receptor sensible al calcio se expresa en la hormona paratiroidea, en los riñones y otros tejidos como el del colon y los senos y está involucrado en la regulación de varios procesos celulares incluyendo la proliferación, diferenciación y apoptosis. Su presencia en el tejido normal y maligno de la mama sugiere su posible papel en carcinogénesis mamaria (Cui y Rohan, 2006).

El estrés oxidativo puede causar cambios en la homeostasia celular del calcio. Esta acción suele estar relacionada con un efecto sobre los receptores movilizantes de Ca^{2+} (Ferrer *et al.*, 1999). Se dispone de evidencia que el calcio ejerce sus efectos anticancerígenos a través de la vitamina D ya que es uno de los principales mediadores de la apoptosis en células de cáncer de mama. El aumento de la concentración del calcio provoca disminución de la proliferación celular e inducción de apoptosis junto con la vitamina D (Cui y Rohan, 2006).

2.6.2 Vitaminas

2.6.2.1 Vitamina D

La vitamina D es liposoluble y está presente en los alimentos (pescado, huevo, productos fortificados entre otros) en 2 formas: colecalciferol (D_3) de origen animal y ergocalciferol (D_2) de origen vegetal. El principal origen de la vitamina D_3 en humanos es de generación epidérmica a través de la exposición a la luz UV. Las vitaminas D_2 y D_3 son metabolizadas en 25-hydroxivitamina D [25-(OH) D] en el hígado y luego transformada en el riñón a una actividad biológica en 1,25 dihidroxivitamina D [1,25-(OH) $_2$ D] por la enzima 1 alfa hidroxilasa. Tanto 25-(OH) D y 1,25-(OH) $_2$ D pueden ser degradados en varios tejidos (Figura 5) incluyendo el de mama donde se ha observado que se expresa la 1 alfa hidroxilasa. Estudios experimentales han mostrado que 1,25-(OH) $_2$ D puede inhibir la proliferación celular, induce la diferenciación y la apoptosis, inhibe angiogénesis en células de la mama normales y cancerosas y modulan la expresión genética, aunque estos resultados no son consistentes (Cui y Rohan, 2006).

La 1,25-(OH) $_2$ D juega un papel importante en la homeostasis del calcio al participar en un circuito de retroalimentación que mantiene el nivel de calcio en rango. El nivel de circulante de 1,25-(OH) $_2$ D varía inversamente con la ingestión del calcio. En respuesta a la ingesta inadecuada de calcio, hay aumento de la producción de 1,25-(OH) $_2$ D conduciendo a un aumento en la absorción del calcio (Cui y Rohan, 2006), dando lugar a una hipercalcemia y depósitos de calcio en los tejidos, sobre todo en las arterias, corazón, hígado riñones y páncreas (Benyon 1999). Por otra parte, la circulación de los niveles de calcio influyen en la actividad de la función renal 1-alfa-hidroxilasa y por lo tanto de la concentración circulante de 1,25-(OH) $_2$ D. Por lo tanto, en los estados fisiológicos normales, la vitamina D y calcio están metabólicamente relacionados entre sí (Cui y Rohan, 2006).

La cantidad de vitamina D parece estar afectada por factores asociados al consumo, exposición a la luz UV y factores que pueden afectar el metabolismo. El 28% de la variabilidad en cantidad de la vitamina D es explicada por la raza, la latitud, actividad física, IMC, consumo dietario y la estación del año. Entre mujeres mexicanas, el consumo de la vitamina D es menor del recomendado (5 $\mu\text{g}/\text{día}$) y se ha encontrado en México-Americanas un nivel significativamente menor en circulación de la vitamina D si se compara con mujeres blancas americanas (Romieu y Lajous, 2009).

No existe información sobre los niveles circulantes de vitamina D en México. De cualquier modo, en un marco con poco consumo y sin fortificación, alta prevalencia de la obesidad y poca actividad física, los niveles circulantes de la vitamina D pueden ser subóptimos. El bajo consumo de vitamina D puede por lo tanto contribuir potencialmente en la incidencia de Ca de mama en México (Romieu y Lajous, 2009). La concentración circulante de 25 (OH) D se considera ser una excelente medida de la disponibilidad de vitamina D de la dieta y los suplementos y de síntesis en la piel. Su importancia potencial de la carcinogénesis mamaria, se debe a la hecho de que el 25 (OH) D puede ser metabolizada a 1,25 (OH) 2D por 1-ahydroxylase en el tejido mamario (Cui y Rohan, 2006).

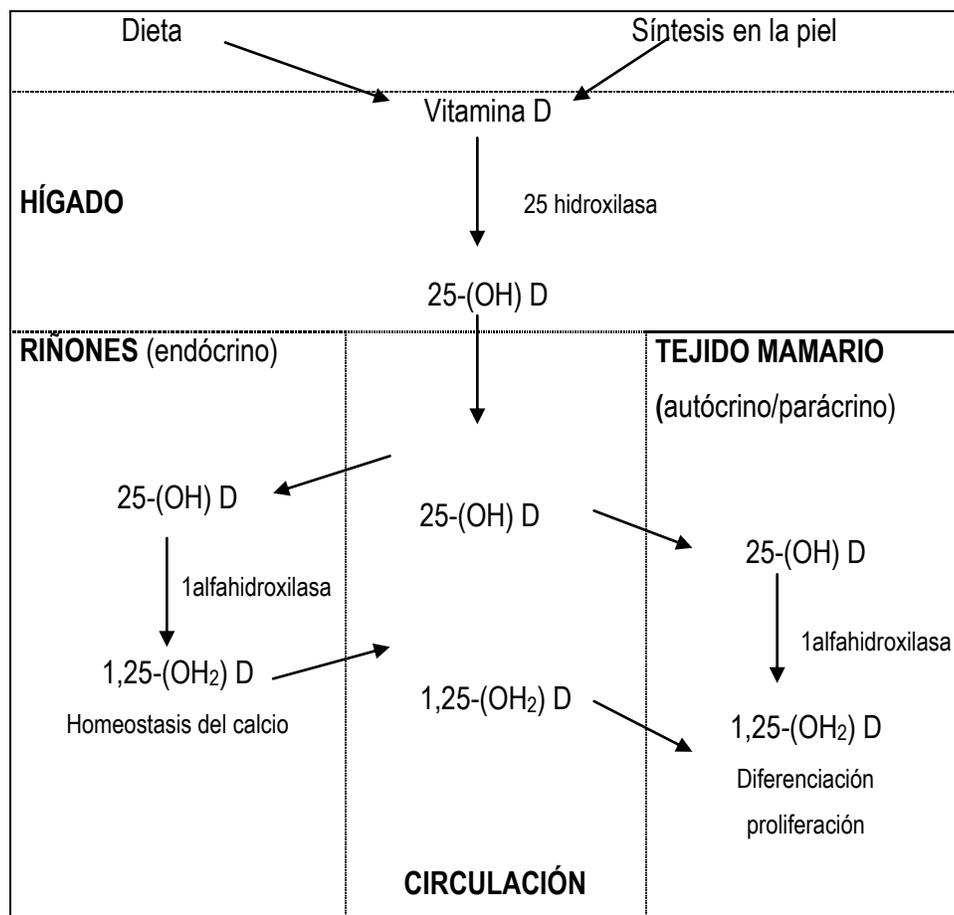


Figura 5. Diagrama simplificado de la conversión de vitamina D. Conversión de vitamina D en el hígado a 25-(OH) D por la 1 alfa hidroxilasa y luego a 1,25-(OH)₂ D por la misma enzima en el riñón (camino endócrino) y en el tejido mamario (camino autócrino/parácrino) (Cui y Rohan, 2006).

A pesar de las inconsistencias en los resultados de estudios epidemiológicos, varias líneas de evidencia sugieren que la vitamina D y el Calcio podrían estar implicados en el desarrollo de Ca de mama. Específicamente por (Cui y Rohan, 2006):

1. La Vitamina D y el Calcio han mostrado propiedades anti cancerígenas en estudios experimentales.
2. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido la asociación inversa entre el consumo de vitamina D y Calcio vs Ca de mama
3. La alta exposición al sol afecta la síntesis de la vitamina D en la piel por lo que se asocia con la disminución de riesgo de desarrollar Ca de mama
4. El consumo de vitamina D y Calcio se relacionan inversamente con la densidad de la mama un punto intermedio en el desarrollo del Ca de mama
5. El Calcio se relaciona con la reducción del riesgo de proliferación epitelial benigna.

Los hallazgos sugieren que la ingesta elevada de calcio y vitamina D podría estar asociada con una disminución en el riesgo de desarrollar Ca de mama en mujeres premenopáusicas por sus efectos en la densidad mamográfica del seno, un factor importante de riesgo para cáncer de seno (Morales, 2008; Romieu y Lajous, 2009). Se ha observado que una mujer con densidad mayor del 75% de su seno tiene un riesgo de 4 a 5 veces desarrollar Ca de mama en comparación con mujeres con poca o cero densidad. Por lo que se ha sugerido que una mamografía puede servir como preventivo en el desarrollo de la enfermedad y apoya la idea de que una ingesta elevada de vitamina D y calcio puede estar asociada con una reducción de riesgo de cáncer (Cui y Rohan, 2006).

2.6.2.2 Ácido fólico Vitamina B₁₂ (cianocobalamina) y Vitamina B₆ (fosfato de piridoxal)

Las funciones metabólicas del ácido fólico y la vitamina B₁₂ se encuentran íntimamente relacionadas. El folato (se obtiene principalmente en vegetales de hoja verde, frutas cítricas y leguminosas) participa en (Gutiérrez-Valenzuela y Casanueva, 2005):

- Como coenzima en las reacciones de transferencia de un carbón en la biosíntesis de los nucleótidos de purinas y ácido desoxitimídico indispensables para la síntesis de ADN y ARN.

- Coenzima indispensable en las reacciones de transaminación, necesario en el catabolismo de histidina a ácido glutámico, interconversión de serina y glicina así como la conversión de homocisteína a metionina.

Niveles bajos de folato pueden resultar en la mala reparación y procesos de replicación del ADN, metilación y expresión genética anormales (Romieu y Lajous, 2009), pudiendo inducir la carcinogénesis, particularmente en tejidos de rápido recambio celular como la mucosa colorrectal. Algunos estudios han asociado las bajas concentraciones de folato sérico con un mayor riesgo de padecer Ca de mama, cáncer pancreático o de colon (Gutiérrez-Valenzuela y Casanueva, 2005). Otros estudios muestran que el elevado consumo de folato así como niveles circulantes pueden estar asociados con un bajo riesgo de Ca de mama en consumidoras moderadas de alcohol, ya que se sabe éste es un antagonista del folato, lo que provoca aumento del requerimiento en dichas mujeres (Zhang *et al.*, 2003).

Por otro lado, el papel del folato es controversial ya que puede conferir protección en carcinogénesis temprana y promover el crecimiento del cáncer en procesos tardíos de carcinogénesis (Romieu y Lajous, 2009). Algunos autores sugieren que el consumo total de folato, principalmente en forma de complementos de ácido fólico, aumentó significativamente el riesgo de Ca de mama (32%) lo que sugiere no recomendar la ingestión de folatos como medida preventiva contra el Ca de mama (Vogel, 2009).

Las funciones de la B₁₂ y la B₆ se basan en su participación como coenzimas en las siguientes reacciones (Zhang *et al.*, 2003; Casanueva y Fernández-Gaxiola, 2005):

- Síntesis de metionina. La B₁₂ Participa en la metilación de homocisteína para formar metionina y por esta ruta se relaciona con la degradación de ciertos aminoácidos y con el metabolismo de hidratos de carbono y lípidos.
- Síntesis de bases pirimidicas y púricas. La función como coenzimas en la síntesis de purinas y timidilato para la síntesis de ADN. La disminución de los niveles de estas vitaminas puede provocar una incorporación errónea del uracilo en el ADN, lo que lleva al cromosoma a la interrupción de la reparación del ADN.

- Síntesis de S-adenosilmetionina (SAM). El ácido fólico y vitamina B₁₂ están involucrados en la metilación del ADN. Metionina sintasa, una enzima dependiente de la vitamina B₁₂, cataliza la transferencia de un grupo metilo de la metiltetrahidrofolato a homocisteína para formar metionina y, eventualmente, la S-adenosilmetionina que es el donante universal de metilo para las reacciones de metilación. Niveles deficientes de folato y vitamina B₁₂ pueden reducir la disponibilidad de la S-adenosilmetionina para la metilación del ADN y puede por lo tanto influenciar en la expresión genética.
- Niveles adecuados de B₆ son importantes para la conversión de la homocisteína en cisteína. La homocisteína es convertida a cistationina para formar cisteína a través de la vía de transulfuración, que se ve facilitada por dos enzimas piridoxal 5-fosfato-dependiente, cistationina beta-sintasa y gama cistationasa. Niveles insuficientes de ácido fólico, vitamina B₁₂ y B₆ son los determinantes primarios de los altos niveles de homocisteína en la sangre.
- Altos niveles intracelulares de piridoxal 5-fosfato pueden conducir a una disminución de la hormonas esteroideas.

Los daños de ADN ya sea en su síntesis o reparación provocados por la deficiencia de B₁₂, la subsecuente hiperhomocisteinemia y finalmente el desequilibrio en el metabolismo de un carbón, parecen participar en el desarrollo de enfermedades crónico degenerativas, envejecimiento, enfermedades vasculares, defectos de nacimiento y ciertos tipos de cáncer (Casanueva y Fernández-Gaxiola, 2005). La deficiencia individual o combinada de las 3 vitaminas la B₁₂, la folacina y la B₆, puede ser causa de hiperhomocisteinemia. Durante la autoxidación de homocisteína se generan potentes especies reactivas del oxígeno, como son el anión superóxido, el peróxido de hidrógeno y el anión hidroxilo los que, a su vez, pueden provocar disfunción endotelial, con el consiguiente daño de la pared vascular y sus graves consecuencias y peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). A su vez, se han reportado altos niveles plasmáticos de homocisteína en pacientes con diferentes tipos de carcinoma, fundamentalmente de mama, ovario y páncreas; así como en casos de leucemia linfoblástica aguda. Esto puede explicarse a partir de la observación experimental de que células transformadas en cultivo no son capaces de metabolizar la homocisteína (Menéndez *et al.*, 1999).

En un estudio prospectivo de casos y controles, se observó que niveles elevados de vitamina B₁₂ en el plasma fueron asociados con una disminución del riesgo de desarrollar Ca de mama en las

mujeres premenopáusicas sin embargo, no se encontró asociación entre el consumo de folato y el riesgo de Ca de mama. En el estudio de cohorte de Nurses Health, se observó que el consumo de folato o ingesta de multivitamínicos se asoció con la reducción de la enfermedad en aquellas mujeres que consumieron 15 g/día de alcohol, pero la ingesta total de folato por sí sola no tuvo asociación con el riesgo de desarrollo de la enfermedad (Zhang *et al.*, 2003). Se piensa que la vitamina B₁₂ puede estar asociada con un bajo riesgo de Ca de mama y un consumo disminuido de B₁₂ puede reducir la aparente protección en el riesgo de Ca de mama conferido por el folato ya que la deficiencia de vitamina B₁₂ da lugar a una deficiencia secundaria de folato (Romieu y Lajous, 2009).

2.6.2.3 Vitamina B₁ (tiamina) y B₂ (riboflavina)

Las fuentes principales de la B₁ son cereales integrales, lácteos, hígado, levadura, carne magra de cerdo y las leguminosas. Se encuentra en la mayoría de los alimentos por lo que un déficit dietético no es habitual en países desarrollados (Benyon, 1999). La presencia de cationes de calcio y el magnesio aumentan la precipitación de la B₁ por los taninos, por lo que disminuyen su biodisponibilidad. En humanos el consumo de té, café descafeinado o masticar hojas de té disminuye la B₁ (Asencio-Peralta *et al.*, 2005).

Los signos clínicos de la deficiencia de B₁ produce Beri-Beri que se da en dos formas: húmedo, con edema, síntomas cardiovasculares e insuficiencia cardíaca y Beri-Berii seco, que produce atrofia muscular y neuropatía periférica, también produce encefalopatía de Wernicke, que se asocia con alcoholismo y la psicosis de Korsakoff (Beyon, 1999). La B₁ está involucrada en el metabolismo energético, funciona como coenzima para la síntesis de NADH, está involucrada en procesos de neurotransmisión y conductancia nerviosa, por lo que su deficiencia puede disminuir la síntesis de ATP, ocasiona neuropatías centrales y periféricas. La B₁ en casi cualquier cantidad se considera por lo general como no tóxica y segura, pero las dosis que exceden 50 mg/kg o más de 3 g/día en adultos puede ser tóxica (Asencio-Peralta *et al.*, 2005).

En cuanto a la vitamina B₂, las fuentes principales para el humano son el huevo, carnes magras, leche, espinaca, lechuga, espárragos, col, brócoli, leguminosas, cereales y panes adicionados. La función principal de la B₂ es servir como precursor de las coenzimas FMN y FAD (formas activas de la B₂), las cuales catalizan reacciones de oxido-reducción en las células (dándole un elevado poder

antioxidante aceptando hidrógenos para formar FADH₂ y FMNH₂). También son coenzimas de deshidrogenasas que catalizan el primer paso en la oxidación de varios intermediarios en el metabolismo de la glucosa y ácidos grasos. Entre las enzimas que requieren FAD se encuentra la reductasa de glutatión que desempeña un papel importante en la protección de los lípidos al evitar su oxidación (Torres *et al.*, 2005).

El síndrome de deficiencia de B₂ (pelagra: enfermedad de la piel, tubo digestivo y sistema nerviosos central) en etapas tempranas se caracteriza por debilidad, fatiga, dolor de garganta, edema de las mucosas oral y faríngea, ardor y comezón en los ojos y posiblemente cambios de personalidad. En etapas más avanzadas cursan con estomatitis angular, glositis, vascularización de la cornea, dermatitis, anemia normocítica normocrómica y disfunción cerebral. La toxicidad por consumo dietario es poco probable (Torres *et al.*, 2005).

A pesar de que estas vitaminas actúan como cofactores en el metabolismo del ácido fólico o por su papel en la síntesis y reparación del ADN, así como la regulación de la división celular y la apoptosis pocos estudios epidemiológicos han investigado los efectos del consumo de la B₁, B₂ y niacina (B₃) en la reducción del riesgo de padecer cáncer. Sin embargo, en un estudio de cohorte llevado a cabo en canadienses durante 16 años, no se encontró correlación con el consumo de vitaminas B₁, B₂ y B₃ y Ca de mama. Un estudio de casos-contróles sobre de cáncer colorectal llevado a cabo por Jedrychowski *et al* (2002), reportó una asociación significativa inversa con la ingesta de B₁, pero no con la B₂. Un segundo estudio de casos y controles realizado por Ferraroni *et al* (1994) reportó una asociación inversa de B₁ con el riesgo de desarrollar cáncer de colon en hombres y mujeres, pero no encontró ninguna asociación con la ingesta de niacina o ácido fólico. Otro estudio de casos-contróles realizado en China por Xu *et al* (2007), reflejó que el consumo de B₂ no se asoció con el riesgo de cáncer endometrial (Kabat *et al.*, 2008).

2.6.3 Fitoquímicos

Son sustancias biológicamente activas que se encuentran naturalmente en alimentos de origen vegetal sin ser nutrimentos esenciales para la vida (por lo menos a corto plazo) Tienen efectos positivos en la salud y ejercen su función protectora a través de varios mecanismos: antioxidantes, antiproliferativos, promotores de la apoptosis y como antiestrógenos debido a su afinidad por los receptores estrogénicos, sobre todo el receptor estrogénico de tipo beta (Torres-Sánchez *et al.*,

2009). Se pueden encontrar como: carotenoides: alfa caroteno, beta caroteno, licopeno, luteína, entre otros y polifenoles: lignanos, ácidos fenólicos, taninos, flavonoides, entre otros.

Es importante mencionar que las funciones de los carotenoides, retinol y tocoferoles en la etiología del Ca de mama no han sido concluyentes, por lo que Tamimi *et al.* (2005) evaluaron de forma prospectiva en un estudio de casos y controles a mujeres de 30 a 55 años (The Nurses' Health Study) la relación entre alfa-caroteno, beta-caroteno, beta-criptoxantina, licopeno, luteína/zeaxantina, retinol, alfa-tocoferol y gamma-tocoferol plasmático con el riesgo de desarrollar Ca de mama. Observaron que el principal mecanismo que se propone para prevenir el Ca de mama de los tocoferoles y carotenoides son sus propiedades antioxidantes que ayudan a neutralizar las especies reactivas de oxígeno (EROs), y concluyen que el alfa caroteno tiene la asociación mas fuerte (OR 0.64, 95%CI: 0.47,0.88 p=0.01).

Los fitoestrógenos han sido evaluados como nutrimentos que potencialmente reducen el riesgo de Ca de mama afectando el metabolismo hormonal (Vogel, 2009). Las isoflavonas se encuentran en soya, cereales y granos y se piensa que actúan como debilitadores de la función estrogénica (Romieu y Lajous, 2009) ya que aumentan la conversión de los estrógenos a C-2-hydroxyestrone, reduciendo la concentración de C-16-hydroxyestrone con consumo moderado (10 mg de isoflavonas) y no por un consumo más alto (Cóppola *et al.*, 2005).

El té ha sido asociado con la reducción del riesgo de Ca de mama a través del efecto anticancerígeno de los polifenoles y flavonoides. El interés sobre el café como potencial determinante del Ca de mama se originó de la observación que mujeres que redujeron el consumo de café experimentaron la regresión de la enfermedad fibroquística de la mama, que es un factor conocido para desarrollar Ca de mama. En Suiza, donde existe mayor consumo de café per cápita, se observó que las mujeres que consumieron 4 o más tazas de café por día tuvieron un riesgo relativo de 0.94 (95% CI: 0.75-1.28) al compararlas con las mujeres que consumieron una taza a la semana o menos (Romieu y Lajous, 2009).

2.6.4 Otros

Se han evaluado a la leche, productos lácteos y mantequilla como factor de riesgo o protector para desarrollar cáncer con principal atención en la grasa, calcio, vitamina D, estrógenos, IGF-I, ácido

linoleico conjugado (CLA), ácido butírico, esfingolípidos, proteínas y probióticos. La leche, en particular, se ha relacionado con la cantidad considerable de estrógenos. Antes este hecho no preocupaba ya que desde hace 2000 años el ser humano bebe leche sin problema aparente sin embargo, la leche que se está consumiendo ahora tiene una cantidad más elevada de estrógenos ya que las vacas lecheras suelen estar embarazadas y siguen lactando durante la segunda mitad del embarazo (Davaasambuu y Satoa, 2005).

Otro punto importante a discutir es el contenido graso en la leche, lo que sugiere que la leche descremada sería protectora contra el cáncer y que la leche entera aumentaría el riesgo de desarrollar la enfermedad sin embargo, estudios experimentales en animales han demostrado que el CLA tiene un efecto anticarcinogénico en las glándulas mamarias, colon, próstata y piel, lo que sugeriría el efecto protector de la leche entera. También los probióticos (microorganismos vivos que confieren beneficios a la salud) como las bacterias ácido lácticas en productos lácteos que contienen cultivos y productos fermentados como el yogurt pueden reducir el riesgo de algunos cánceres como el de colon y seno (Morales, 2008).

Al analizar el estilo de vida y los hábitos alimentarios de las mujeres mexicanas de distintos estados de la república se observó que la obesidad, la falta de actividad física, la alta carga glicémica, el bajo consumo de fibra, el bajo consumo de folato y vitamina B₁₂ han mostrado un incremento en el riesgo de Ca de mama, particularmente en mujeres postmenopáusicas. El consumo bajo de otros nutrimentos como los ácidos grasos omega 3, fitoestrógenos y vitamina D pueden también jugar un papel importante en el desarrollo de la enfermedad. Se ha visto que los Estados con menor riesgo de desarrollar Ca de mama presentaron un consumo significativamente mayor de fibra, magnesio y calcio en comparación con aquellos que tienen mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, siendo Querétaro uno de estos Estados de riesgo (Romieu y Lajous, 2009).

III. JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento, ningún país ha revertido el aumento en el número de casos de Ca de mama, lo cual indica que los factores de riesgo que lo determinan no se han modificado. Al respecto, se ha documentado que la menarca temprana, la nuliparidad o la edad tardía al primer embarazo, la falta de lactancia y una menopausia tardía son características reproductivas que incrementan el riesgo de desarrollarlo, no obstante siete de cada 10 pacientes diagnosticadas no cuentan con dichas características (Knaul *et al.*, 2009). Numerosos estudios han tratado de asociar a compuestos de la dieta como factores etiológicos o protectores de lesiones mamarias, pero han presentado poca consistencia y muchas contradicciones, lo que provoca la necesidad de continuar con estudios que permitan conocer el papel de la dieta como factores modificables que afecten el desarrollo de la enfermedad. Es importante mencionar que los hábitos alimentarios son diferentes entre las poblaciones, la mayoría de los estudios se han realizado en poblaciones de países desarrollados, pese a la elevada prevalencia que esta enfermedad presenta en nuestra población.

Se sabe también que el problema de sobrepeso y obesidad acarrea consigo cambios en la composición corporal que favorecen la presencia de enfermedades. Dada la prevalencia de obesidad en México, es necesario continuar con estudios en población mexicana. De esta manera, el presente trabajo pretende aportar información científica respecto al papel que juega la dieta y la composición corporal con el desarrollo de lesiones o cáncer de mama en mujeres queretanas.

IV. HIPÓTESIS

H1: La dieta y la composición corporal son factores de riesgo para desarrollar mastopatía fibroquística o cáncer de mama en mujeres residentes de Querétaro

Ho: La dieta y la composición corporal no son factores de riesgo para desarrollar mastopatía fibroquística o cáncer de mama en mujeres residentes de Querétaro

V. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la relación de la dieta y la composición corporal con el desarrollo de mastopatía fibroquística (MF) o cáncer de mama en mujeres queretanas.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Generar una base de datos que incluya la información sobre diagnóstico mastográfico, consumo de macro y micronutrientes y composición corporal de las participantes.
2. Determinar si existe relación de la composición corporal con la presencia de lesiones en mama.
3. Determinar si existen diferencias entre el consumo de alimentos, macro y micronutrientes entre las mujeres sanas y las que presenten MF o Ca de mama.
4. Evaluar la relación entre la ingestión de grupos de alimentos así como macro y micronutrientes con la presencia de lesiones en mama.
5. Determinar los factores de composición corporal, de ingestión de grupos de alimentos o de macro y micronutrientes que representen riesgo/protección contra MF o Ca de mama.

VI. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Tipo de estudio

Se trató de un estudio observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo de casos y controles. El presente estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del IMSS, Delegación Querétaro.

6.2 Participantes y tamaño de la muestra

Las pacientes participantes del estudio fueron mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la Delegación Querétaro. Los criterios para seleccionar a las participantes fueron:

Criterios de Inclusión:

- Mujeres de 35 años y mayores con o sin antecedentes heredofamiliares de Ca de mama.
- Residir en el estado de Querétaro.
- Ser derechohabiente del IMSS.
- Aceptar participar en el estudio.
- Para los casos, la paciente debía presentar lesión sospechosa con base en estudio de mastografía de detección (BIRDAS 3, 4 ó 5) o detectadas por examen de exploración clínica realizado por personal de salud.
- Para los casos de lesiones benignas, sólo se consideraron pacientes con MF de reciente diagnóstico.
- Para los controles sanos, la paciente no debieron presentar lesión sospechosa mediante mastografía de detección (BIRDAS 1 ó 2).

Criterios de exclusión:

- Que se presentara alguna patología que modifique su estado nutricional como hipertiroidismo o enfermedad renal.
- Haber padecido anteriormente Ca de mama o estar bajo algún tratamiento para algún tipo de cáncer.

- Presencia implantes mamarios
- Encontrarse bajo algún tratamiento que modificara su estado físico habitual.

Criterios de eliminación:

- Información incompleta de la paciente.
- Que no aceptara participar en el estudio.
- Que decidiera abandonar su participación en el estudio.

Las participantes en el estudio fueron seleccionadas de población abierta derechohabiente del IMSS Querétaro en donde se consideró el resultado de una mastografía diagnóstica previa para clasificarlas como sanas, con MF o con Ca de mama. Se consideró parear el número de casos con Ca de mama con las participantes sanas (2:1) y para estimar el tamaño de muestra se calculó el índice de sospecha de pacientes con lesión sugestiva para Ca de mama a partir de datos proporcionados por el conteo de población y vivienda 2005 del INEGI (INEGI, 2006) y la Información Estadística en Salud 2004 del IMSS para Querétaro, el cual resultó del 4.1%. La Guía Técnica del IMSS para la detección y atención integral del cáncer de mama (IMSS, 2004) indicó que alrededor del 5% de las mujeres tamizadas presentó alguna anomalía en mama, lo cual fue cercano al valor calculado en el presente estudio. El índice de pacientes confirmadas con Ca de mama, calculado a partir de las mismas fuentes, fue de 13.94%. Para el año 2006, la delegación del IMSS en Querétaro programó realizar 2000 estudios de mastografía esperando encontrar, con base en el índice de sospecha del 4.1% a 82 mujeres con sospecha de Ca de mama y de ellas un 13.94% de casos confirmados (12 casos).

6.3 Recolección de la información.

Pacientes con sospecha de lesión en mama mediante exploración física o mastografía realizada en las Unidades de medicina familiar (UMF) de Querétaro (Clínicas 9 y 16) se canalizaron a la Clínica de Mama del Hospital General Regional N°1 del IMSS en Querétaro. Ahí se revaloró su mastografía y, en caso de requerirse, se realizó biopsia para confirmar el diagnóstico por estudio histopatológico. De acuerdo a los resultados, se dividieron a las participantes en tres grupos:

1. Ca de mama: Pacientes confirmadas mediante estudios histopatológicos

2. Lesión benigna: Pacientes confirmadas sin Ca de mama pero con MF confirmada.
3. Controles sanos: Se consideró que una persona era sana si su diagnóstico mastográfico resultaba con BIRADS 1 ó 2 o si se confirmaban sin lesión por la Clínica de Mama. A estas personas se les invitó a participar como controles pareando 2:1 respecto a los casos con Ca de mama, de acuerdo a la edad \pm 5 años.

Las pacientes fueron invitadas a participar libremente en el proyecto y se les explicó la finalidad. Se hizo de su conocimiento que el estudio no interferiría con su tratamiento, que no afectaría su salud y participarían una sola vez. Se respondieron todas sus dudas y se les señaló que toda la información que derivara de su participación sería confidencial. Cabe mencionar que la relación con el paciente fue respetuosa, tal como lo recomiendan la Declaración Universal sobre el genoma Humano y los Derechos Humanos. Además podría solicitar información cuando lo considerara (Ocampo Martínez, 2002).

Una vez que la paciente aceptó participar, se solicitó constancia por escrito de conformidad (Anexo 1) y posteriormente se le realizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de tipo semicuantitativo, realizado por Tiznado-Paredes (2007) (Anexo 2). Para realizar la encuesta, el entrevistador se apoyó en réplicas de alimentos y fotografías de raciones de diversos alimentos. Los datos fueron recogidos en términos de medidas caseras y posteriormente transformados a gramos/día y analizados de acuerdo a tablas de composición mexicana de alimentos (Ledesma *et al.*, 2010) y complementadas por datos de tablas de la USDA (2009) mediante el Programa de Análisis Nutricional desarrollado por Padilla-Arredondo y Rangel-Peniche (no publicado). Las variables estudiadas en la encuesta de alimentos y los parámetros bioquímicos en sangre se muestran en la Tabla 2.

6.4 Evaluación del estado nutricio y composición corporal

A todas las mujeres que aceptaron participar se les realizó una evaluación antropométrica y se obtuvieron datos de peso corporal y estatura con los que se calculó el índice de masa corporal (Tabla 3). Asimismo se obtuvo el porcentaje de grasa por medio de impedancia bioeléctrica y se midió la circunferencia de cintura con lo que se obtuvo el índice cintura-estatura.

Peso Corporal. Se midió con una balanza electrónica digital marca SECA, con capacidad máxima de 200 kg.

Estatura. Se utilizó un estadímetro portátil Holtain (Holtain Limited. Crymych, Dyfed Britain), con aproximación de 0.05 mm.

Índice de Masa Corporal (IMC). Utilizando los puntos de corte propuestos por la OMS dividiendo el Peso en kg/estatura en m², se clasificó a las participantes como se muestra en la Tabla 3 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2007):

TABLA 2. Variables estudiadas.

	COMPONENTES
MACRONUTRIMENTOS	kcal, agua, hidratos de carbono, fibra, proteínas, grasa total, ácidos grasos insaturados, ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos omega-6, colesterol total
VITAMINAS	C, A, D, E, K, Tiamina B ₁ , Riboflavina B ₂ , niacina B ₃ , Piridoxina B ₆ , ácido fólico, ácido Pantoténico, Cianocobalamina B ₁₂
MINERALES	Ca, P, Fe, Mg. Na. K, Zn, Cu, Se, Mn, F
CARBOHIDRATOS	Fructosa, galactosa, dextrosa, lactosa, maltosa, sacarosa
FITOQUÍMICOS	Fitosteroles, alfa caroteno, beta caroteno, licopeno, beta tocoferol, delta tocoferol, gamma tocoferol
GRUPO DE ALIMENTOS	Carnes, grasa, cereales, verduras, frutas, lácteos, leguminosas, azúcar
BIOQUÍMICA SANGUÍNEA	Estradiol, prolactina, FSH, LH, progesterona, colesterol, triglicéridos

Tabla 3. Puntos corte del IMC según la OMS

Puntos de corte para el IMC según la OMS	
Bajo peso	Menos de 18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25-29.9
Obesidad I	30-34.9
Obesidad II	35-39.9
Obesidad III	40 o más

Bioimpedancia eléctrica (BIA). Se utilizó una unidad de bioimpedancia tetrapolar Modelo BIA-103, RJL Systems, Inc, Detroit Mi (Twyman DL, Liedke RJ, 1987) con una conducción estándar de 800

amperios (μA) y 50 kHz (Houtkooper y col. 1989. El equipo fue calibrado previo a cada sesión de mediciones con una resistencia promedio de 495.6 Ω . Los resultados se calcularon utilizando los datos (resistencia y reactancia) en la fórmula publicada por Macías *et al* en el 2007 basada en población mexicana de 20 a 60 años para sacar masa corporal libre de grasa (MCLG):

$$\text{MCLG (kg)} = 0.7374(\text{estatura}^2/\text{R}) + 0.1763(\text{peso}) - 0.1773(\text{edad}) + 0.1198(\text{Xc}) - 2.4658$$

En donde: la estatura (cm), la resistencia y reactancia (Xc) en ohms, el peso corporal en kg y la edad en años. Esta fórmula presenta una r^2 de 0.97 y SEE 1.99 (Macías *et al.*, 2007). Para calcular los kg de grasa corporal, solo se restó el peso corporal total a la MCLG.

Circunferencia de cintura.- Es una medida utilizada para determinar la distribución de la grasa estableciendo el riesgo de desarrollar enfermedades. Para este estudio se utilizaron los criterios propuestos por la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés), que considera como obesidad abdominal una circunferencia de cintura >80 cm en mujeres y >90 cm en hombres (ENSANUT, 2006) como se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4. Puntos de corte para la medición de la cintura

INTERPRETACIÓN	
Menos de 80cm	No hay riesgo a la salud
De 80-87.9cm	Riesgo elevado de cardiopatías, DM y enfermedades cardiovasculares
88cm o más	Riesgo muy alto de desarrollar enfermedades

La distribución anatómica de la grasa corporal puede ser de la siguiente manera:

Se acumula más en la cadera y en muslos, relacionándose con várices y dolor de rodilla. En este tipo de distribución los adipocitos son resistentes a los cambios por la acción de las catecolaminas y es muy sensible a la acción de la insulina, de modo que hay una movilización lenta de los depósitos de grasa.

Se acumula en el abdomen predisponiendo a desarrollar enfermedades crónicas como diabetes, presión alta, cáncer de colon, mama o endometrio, elevación de grasas en sangre (colesterol y

triglicéridos), infartos y embolias entre otras, así como muerte prematura. En este tipo de distribución, los depósitos de grasa son muy sensibles a las catecolaminas, por ello los depósitos de grasa son fácilmente removibles, con lo que hay liberación de triglicéridos. Este tipo de obesidad se caracteriza por presentar alteraciones metabólicas, como hiperinsulinismo e hiperandrogenismo (Riobó *et al.*, 2003).

Índice cintura-estatura. Es un índice efectivo tanto para hombres como mujeres que valora la distribución de grasa a nivel abdominal y los riesgos que ésta conlleva para el desarrollo de enfermedades metabólicas (como son hiperglucemia, hipertensión, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo, hiperuricemia, hígado graso, cáncer) sin importar si el IMC sea normal o sobrepeso. Se debe de tomar en cuenta la estatura, ya que indica que la gente de baja estatura puede tener un riesgo más elevado de desarrollar enfermedades con la misma medida de cintura que una persona alta. Se utilizó el punto de corte de 0.5 para valorar el riesgo de desarrollar dichas enfermedades (Hsieh *et al.*, 2003).

Estudios de laboratorio. Se incluyó el perfil ovárico para la medición de estrógenos y de lípidos para estudio de colesterol total y triglicéridos. Se tomaron los puntos corte de estos últimos de la Norma Oficial Mexicana (NOM-037-SSA2-2002). Los puntos de corte para colesterol total y triglicéridos se muestran en la (Tabla 5). Se considera hipertrigliceridemia a partir de los 200 mg/dL aunque en últimos años se ha considerado como normal a partir de 150mg/dL (Casanova-Romero y Florez, 2009)

Tabla 5. Puntos de corte del colesterol y triglicéridos séricos.

	NORMAL	LEVE	MODERADA	SEVERA
COLESTEROL	<200mg/dL	200-239 mg/dL	240-300 mg/dL	>300 mg/dL
	NORMAL	MODERADAMENTE	ALTO	MUY ALTO
		ALTOS		
TRIGLICÉRIDOS	150md/dL	151-199 mg/dL	200-499 mg/dL	>500 mg/dL

6.5 Análisis Estadístico

Se realizó un análisis de la población mediante estadística descriptiva y comparación de medias mediante el método de T de student o ANOVA ($p < 0.05$) mediante el programa SPSS versión 15. Para determinar el riesgo de la dieta respecto a Ca de mama se calculó la Razón de Momios. Para aceptar o rechazar la hipótesis nula se utilizó chi cuadrada (X^2) con un intervalo de confianza del del 95%.

VII. RESULTADOS Y DISCUSION

Entre mayo del 2005 y Octubre del 2006 se atendieron a 105 mujeres con o sin sospecha de lesión en mama de las cuales 13 fueron excluidas y, para este estudio, sólo 63 cumplieron con los criterios de inclusión. Del total de mujeres consideradas en el presente trabajo, el 41.2% (26 participantes) presentaron MF, 20.6% presentaron Ca de mama (13 participantes) y 38.1% no presentaron lesión (Figura 6). El rango de edad comprendió entre los 35 a 70 años, un peso de 70 kg \pm 14.4 y una estatura de 154.9 cm \pm 6.1. Los datos generales de la población se muestran en la Tabla 6.

La estatura promedio de la población estudiada (154.9 cm \pm 6.1) coincide con la estatura de referencia para población mexicana (152 cm) tomada por Bourges *et al.* (2008) quien menciona que para esa estatura corresponde un peso de 49.2 kg para mujeres de 31 a 50 años y de 47.9 kg para mujeres de 51 a 70 años. Lo anterior muestra más de un 45% de exceso de peso.

De acuerdo al IMC, el 42.6% de la población presentó sobrepeso y el 31.1% obesidad, que en suma da un total de 73.8% (Figura 7), similar al dato reportado en la Encuesta de Salud y Nutrición del 2006 con un 71.9% en mujeres mayores de 20 años de edad. De las mujeres sanas, el 70.8% presentó sobrepeso y obesidad, por arriba de la media para el estado de Querétaro (60.6%) en mujeres mayores de 20 años reportado en la ENSANUT 2006 (Instituto Nacional de Salud Pública, 2007). El mismo comportamiento se observó en las mujeres con MF (70.9% con sobrepeso y obesidad) mientras que el grupo de las mujeres con Ca de mama presentó 84.6% con sobrepeso y obesidad, en donde la mayor proporción de mujeres presentaron sobrepeso. Como se muestra en la Figura 8, el IMC promedio para las mujeres con Ca de mama fue de 30.3, lo que corresponde a obesidad mientras que las mujeres sanas y con MF presentaron un promedio en el límite de sobrepeso.

Un elevado IMC no necesariamente resulta por el exceso de grasa corporal. En el presente trabajo se encontró que la masa grasa fue mayor en mujeres con Ca de mama (30.4 kg) (Figura 9), mientras que las mujeres con MF presentaron menor cantidad de grasa corporal (26.7 kg). El porcentaje de grasa corporal promedio de la población en estudio se obtuvo un promedio de 39.9% y, particularmente para mujeres sanas, mujeres con MF y mujeres con Ca de mama se encontró un 41, 38.1 y 40.6%, respectivamente. Para fines de este trabajo se utilizaron como criterios de corte los referidos por Gallagher *et al.* (2000), de 23 a 34% de grasa en mujeres de 40 a 59 años y de 24 a

36% para las edades de mayores de 60 años, por lo que se observa que la población estudiada presentó exceso de grasa corporal.

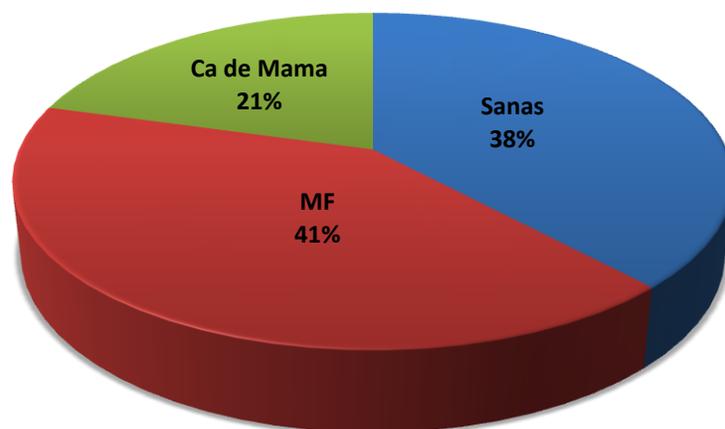


Figura 6. Distribución del tipo de lesión en mama en la población estudiada. Se tomó en cuenta a las 63 participantes como el 100% de la población.

Tabla 6. Características generales de la población de estudio

<i>VARIABLE</i>	<i>PROMEDIO</i>	<i>DE +/-</i>
EDAD (años)	50.9	9.7
PESO (kg)	70	14.4
ESTATURA (cm)	154.9	6.1
CINTURA (cm)	89.4	12.4
IMC	29.2	6.1
INDICE CINTURA/ESTATURA	0.6	0.1
MASA CORPORAL LIBRE DE GRASA (kg)	41.8	1.7
MASA GRASA (%)	39.9	0.4

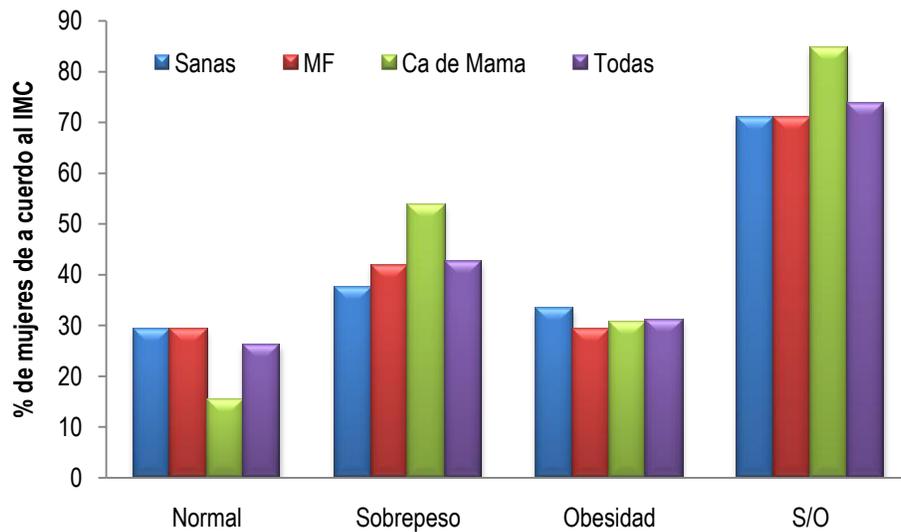


Figura 7. Distribución en porcentaje del IMC de las participantes del estudio. Para la clasificación se consideró un IMC de 24.9 kg/m² como normal, de 25 a 29.9 kg/m² como sobrepeso y 30 kg/m² en adelante como obesidad. S/O se refiere a la suma del sobrepeso y obesidad

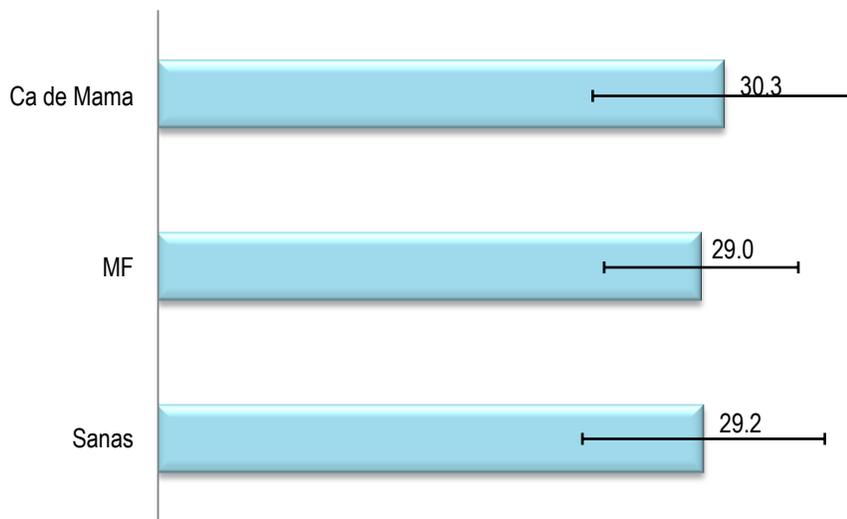


Figura 8. Promedio del IMC observado para las participantes por grupos. Para la clasificación se consideró un IMC de 24.9 kg/m² como normal, de 25 a 29.9 kg/m² como sobrepeso y 30 kg/m² en adelante como obesidad

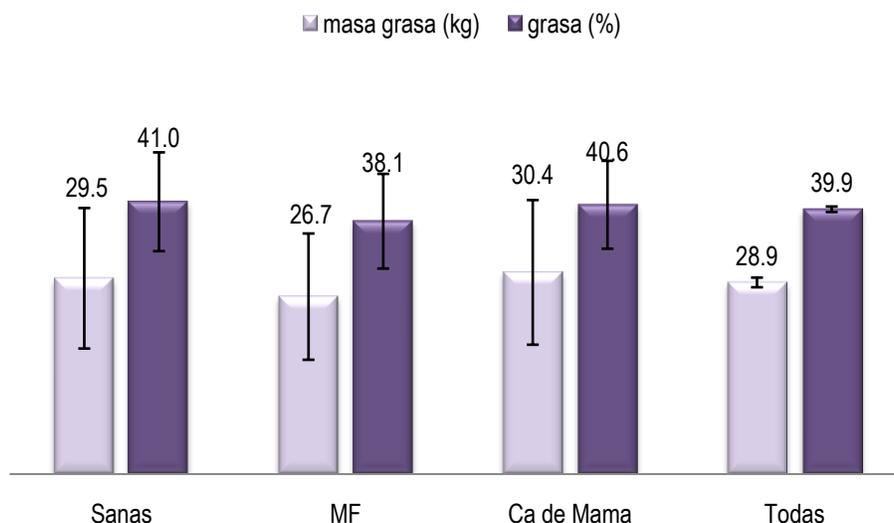


Figura 9. Masa grasa (Kg) y porcentaje de grasa corporal de las participantes. La cantidad de grasa corporal se obtuvo por medio de bioimpedancia utilizando la fórmula reportada por Valencia 2007 basada en población mexicana y el porcentaje de grasa se obtuvo multiplicando los kilogramos de grasa por 100 entre el peso corporal.

Respecto a la circunferencia de cintura, cerca del 50% de las participantes presentaron riesgo elevado de desarrollar enfermedades crónicas (Figura 10). Se tomó como criterio de corte 80 cm, valor establecido por Sánchez Castillo *et al.* (2000) ya que los datos publicados por la OMS (2009) establecen un criterio de corte de 88 cm, lo cual no se ajusta a población no caucásica. En población mexicana, una circunferencia de cintura mayor de 84 cm en mujeres se asocia a un aumento de 40% en la probabilidad de padecer diabetes tipo 2 o hipertensión arterial (Campos-Nonato *et al.*, 2009). De acuerdo a lo anterior, 54.2% de las mujeres sanas presentaron una circunferencia de cintura elevada, mientras que para pacientes con MF y Ca de mama fue de 60.9% y 69.2%, respectivamente. La mayor proporción de mujeres en alto riesgo se encontró en el grupo con Ca de mama.

Al ajustar la circunferencia de cintura con la estatura (índice cintura-estatura) que categoriza la grasa abdominal sin importar el género, raza, edad e IMC y predecir el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas. Se observó que en la población de estudio (Figura 11) el 58.3% de la población total presentó riesgo de padecer alteraciones metabólicas. Este mismo valor se presentó en mujeres sanas, 52.2% para mujeres con MF y 69.2% en mujeres con Ca de mama. Este indicador de

composición corporal fue el único que mostró riesgo de desarrollar MF Y Ca de mama con una razón de momios de 3.02 veces para ambas y una prevalencia del riesgo de 36 y 32%, respectivamente (Tabla 7). Lo anterior muestra que, en términos generales, las pacientes con Ca de mama presentaron mayor riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y, a su vez, que la cantidad de grasa corporal está relacionada con la presencia de dicho padecimiento.

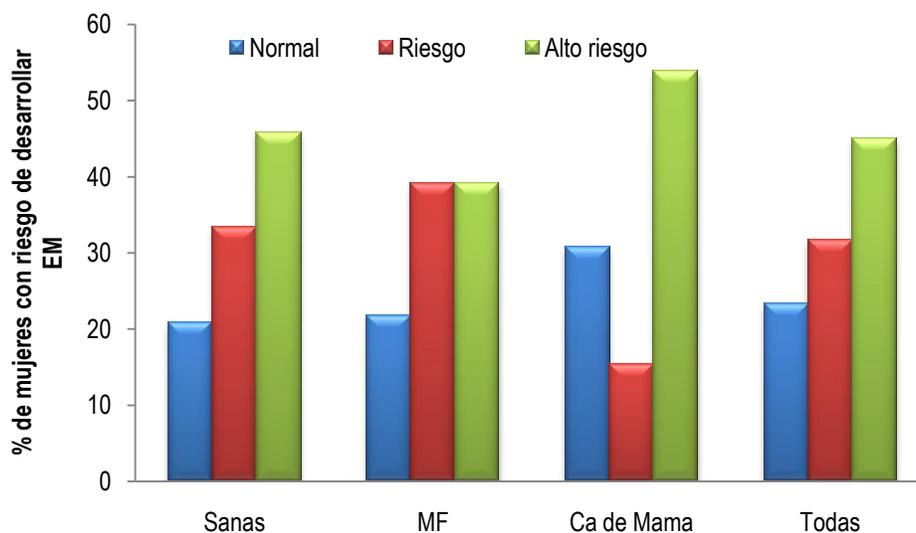


Figura 10. Porcentaje de mujeres con riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas de acuerdo a la circunferencia de cintura. Se consideró una circunferencia de cintura de menos de 80 cm como normal, de 80.1-87.9 cm como riesgo y más de 88 cm como alto riesgo.

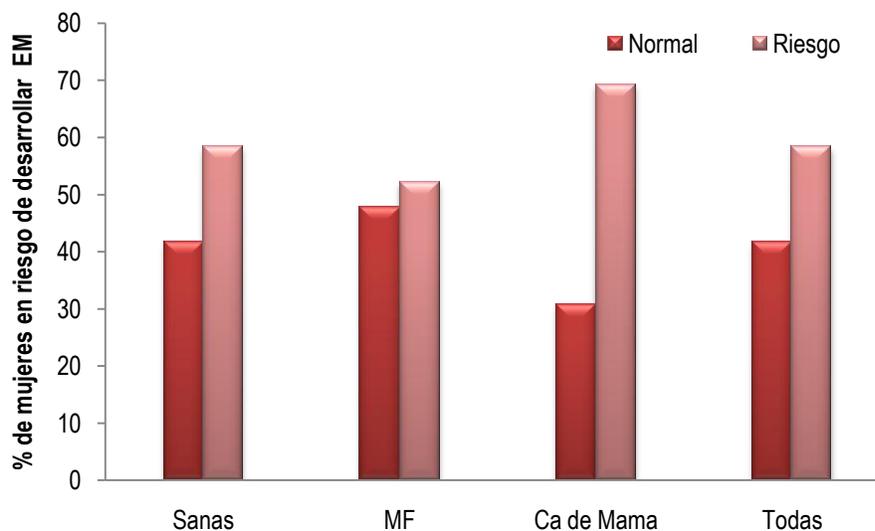


Figura 11. Porcentaje de mujeres con riesgo metabólico según el índice cintura-estatura. Se consideró el punto de corte de 0.5 para evaluar riesgo metabólico.

Tabla 7. Razón de momios del índice cintura-estatura en los diferentes grupos

	<i>MF</i>	<i>Ca de mama</i>
RM	3.024	3.024
X ²	2.014	0.233
Pr	0.36	0.32

RM= Razón de momios, X² = Chi cuadrada, Pr= prevalencia del riesgo

Los niveles de colesterol en sangre se observaron altos en el 57.4% de la población (Figura 12). Lo anterior representa uno de los mayores problemas de salud en México descrito desde 1988, en donde se encontró un valor promedio para mujeres de 185 mg/dL en mayores de 20 años y para el 2000 el valor promedio fue de 197.5 mg/dL, similar a los resultados obtenidos en el presente estudio. La hipercolesterolemia contribuye al octavo lugar de las causas de muerte en población mexicana (Barquera *et al.*, 2008). La distribución de la hipercolesterolemia por tipo de lesión mostró que se presenta en el 50% de las mujeres sanas, 62.5% de las mujeres con MF y 61.5% en el caso de mujeres con Ca de mama la presentaron. El colesterol desempaña muchas funciones en el organismo como componente de membranas, precursor de hormonas esteroideas, de ácidos biliares y vitamina D (Benyon, 1999). Por lo anterior, es de importancia su estudio para valorar tanto su efecto protector o de riesgo (estrógenos) para desarrollar Ca de mama.

Por su parte, los niveles de triglicéridos reportados en la ENSA del año 2000 fueron de 162.9 mg/dL para mujeres mexicanas y en el presente estudio se observó un promedio general de 184.3 mg/dL, lo cual indica hipertrigliceridemia, enfermedad presentada en el 57.6% de la población estudiada (Figura 13). El 52.2% de hipertrigliceridemia se presentó en las mujeres sanas, 65.2% en mujeres con MF y 53.8% de las mujeres con Ca de mama aunque no se observó diferencia estadística. Los resultados anteriores confirman lo reportado por Basilio *et al* (2007) en donde encuentra que las concentraciones de colesterol y triglicéridos séricos en mujeres con Ca de mama, es elevado.

El consumo de grupos de alimentos, macro y micronutrientes y los análisis de razón de momios se muestran en los Anexos 3 y 4, respectivamente. A partir de ahora se mostrarán sólo los resultados que presentaron diferencias significativas desde un punto de vista fisiopatológico y/o estadístico.

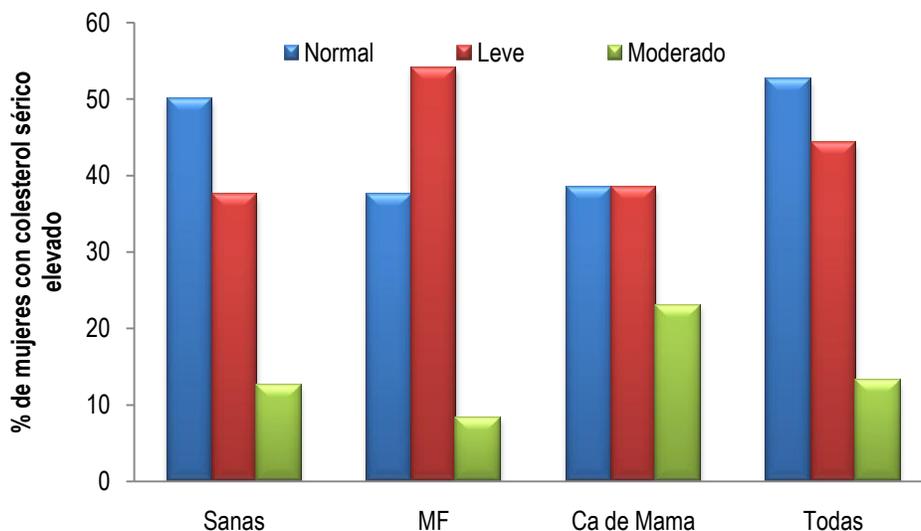


Figura 12. Porcentaje de mujeres con colesterol elevado. Se consideró como criterio de corte normal menos de 200 mg/dL, leve con 200-239 mg/dL y moderada de 240-300 mg/dL.

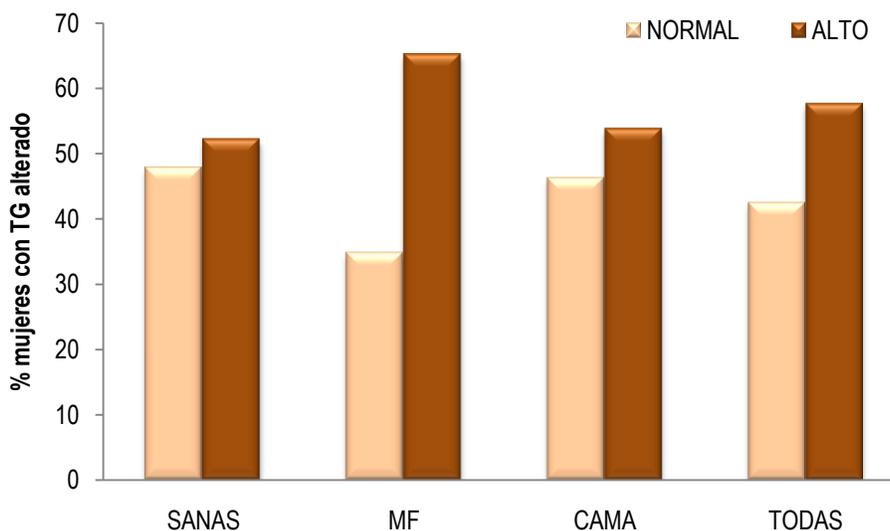


Figura 13. Porcentaje de mujeres con niveles de Triglicéridos alterados. Se estableció como punto de corte a partir de 150 mg/dL.

El consumo energético de las participantes dio en promedio 2011 Kcal \pm 47.9. Las mujeres sanas consumieron una menor cantidad de energía al día (1886 Kcal), la ingestión en mujeres con Ca de mama fue de 1987 kcal, 5.35% más que las participantes sanas. Las mujeres con MF presentaron una mayor ingestión energética (2161 Kcal), 14.58% por arriba de las participantes sanas. En la

Encuesta Nacional de Nutrición de 1999 se encontró que el consumo promedio de energía en mujeres en edad reproductiva fue de 1515 Kcal (Vega- Franco e Inárritu, 2008) mientras que en un estudio realizado a mujeres brasileñas por Enbo *et al* (2009), se observó que el consumo energético era mayor en mujeres con Ca de mama que en las sanas, 1815 kcal/día \pm 625.4 para los casos y 1722.9 kcal/día \pm 593.6 para los controles lo que significa un aumento de 5.34%, la misma proporción que la encontrada en el presente estudio.

En México, las recomendaciones del equilibrio de macronutrientos de la dieta en cuanto a hidratos de carbono se encuentran entre 55-63%, proteína de 12 a 15% y grasa total de 25 a 39% de la energía de la dieta (Vega-Franco, 2008). Al comparar la distribución de macronutrientos de la población con un estudio de casos y controles realizado por Romieu (2004) en mujeres mexicanas y con los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición (1999) se observó que, de forma similar, el consumo de hidratos de carbono resultó la fuente principal de energía entre las participantes (58%), el de proteínas fue de 13.5% y el de lípidos de 28.5% (Figura 14). En el presente estudio se observó que el grupo de mujeres con Ca de mama presentó un ligero aumento de 33.5 g/día de hidratos de carbono que equivale a 3.6% más que las mujeres sanas lo cual es consistente con lo observado por Romieu *et al.* en el 2004.

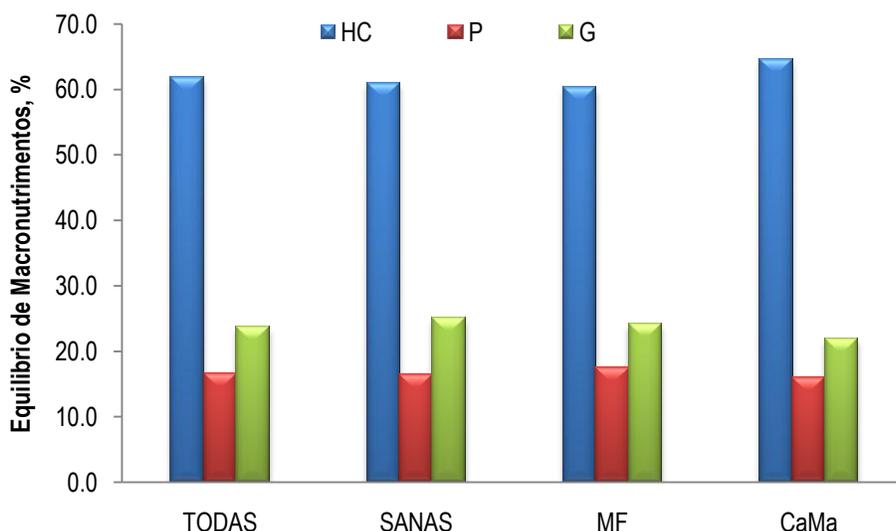


FIGURA 14. Equilibrio de macronutrientos en la dieta de las participantes. Estimado a partir de la energía total, según consumo de hidratos de carbono, proteínas y grasas, obtenido mediante cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Uno de los macronutrientos más estudiados para relacionar el riesgo de desarrollo de Ca de mama es la grasa total. En una revisión realizada por Binakumar *et al* (2004) se muestra que, de 17 estudios de casos y controles analizados, 7 de ellos reportaron una asociación positiva entre la grasa total y el riesgo de padecer Ca de mama. De 20 estudios de cohorte en mujeres postmenopáusicas, 5 mostraron la asociación positiva, el resto de ellos no mostraron relación alguna. En el presente estudio no se encontró asociación entre el consumo de grasa total y Ca de mama (Tabla 8). Las mujeres sanas consumieron en promedio 48.3 g de grasa, las mujeres con MF 58.1 g y las mujeres con Ca de mama 52.3g.

Tabla 8. Consumo de grasa total en las participantes

VARIABLE	PROM	±	DE	T STUDENT			ANOVA
				1 VS 2	1 VS 3	2 VS 3	P
GRASA TOTAL (g)							
1 Sanas (n=24)	52.335	±	25.036	0.422	0.574	0.168	0.448
2 MF (n=26)	58.08	±	25.066				
3 Ca de Mama (n=13)	48.327	±	17.511				

Dentro del tipo de grasa presente en la dieta hay diferencias que pueden significar un factor de riesgo o de protección. El alto consumo de ácidos grasos saturados representa un factor de riesgo para Ca de mama como lo muestra el análisis de 14 estudios de cohorte y 31 de casos y controles (Binakumar y Mathew, 2005). En el presente estudio se encontraron diferencias en el consumo de ácidos grasos saturados y de ácidos grasos trans, como se muestra en la Tabla 9, el consumo de ácidos grasos saturados fue 1.22 veces mayor en las mujeres con MF que en las mujeres sanas y 1.5 veces mayor al de mujeres con Ca de mama ($p \leq 0.05$). Al analizar los ácidos grasos trans, se observó que las mujeres con MF consumieron 2.22 veces más que las mujeres sanas ($p \leq 0.05$) y 1.47 veces más que las con Ca de mama. Se ha reconocido el problema potencial de los ácidos grasos trans en países industrializados, por lo que se recomienda que el consumo de éstos sea inferior al 1% de la energía aportada por la grasa. En el presente estudio, las mujeres sanas presentaron un consumo de 0.74% de ácidos grasos trans, las mujeres con MF de 1.48% y las mujeres con Ca de mama de 1.22%.

Tabla 9. Diferencia de la ingesta del tipo de grasa entre las participantes

VARIABLE	PROM	±	DE	T STUDENT			ANOVA P
				1 VS 2	1 VS 3	2 VS 3	
AG SAT (g)							
1 Sanas (n=24)	16.11	±	10.268	0.266	0.256	0.025	0.157
2 MF (n=26)	19.594	±	11.639				
3 Ca de mama (n=13)	13.053	±	5.828				
AG TRANS (g)							
1 Sanas (n=24)	0.389	±	0.501	0.039	0.344	0.309	0.103
2 MF (n=26)	0.864	±	1.004				
3 Ca de mama (n=13)	0.589	±	0.645				

Es importante mencionar, que el consumo promedio de colesterol en las participantes del estudio fue de 200 mg/día, lo cual se encuentra dentro de las recomendaciones realizadas por la OMS y la FAO (menor de 300 mg/día) (Aguilar-Salinas y Kaufer-Horwitz, 2008). Sin embargo, los resultados encontrados en el presente estudio sugieren que el consumo de grasa en general podría estar actuando como factor promotor de lesiones benignas en mama, las cuales podrían evolucionar a procesos cancerígenos con el tiempo (Hartmann *et al.*, 2005).

Por otro lado, el consumo elevado de omega 3 pudiera reducir el riesgo de desarrollar Ca de mama aunque los resultados todavía son controversiales (Binukumar y Mathew, 2005). Al analizar el consumo de ácidos grasos omega 6 y 3 (Figura 15), se encontró que las mujeres sanas consumen 35% menos ácidos grasos omega-6 en comparación con las mujeres que presentaron Ca de mama y 57% menos que las mujeres con MF aunque no se observó diferencia estadística. Lo anterior sugiere una relación entre el consumo de estos tipos de ácidos grasos y la probabilidad de desarrollar lesión en la mama, principalmente debido a que los ácidos grasos omega-6 son precursores de eicosanoides proinflamatorios, aunque es importante hacer notar que el consumo de estos tipos de ácidos grasos es necesario para mantener la homeostasis (Aguilar-Salinas y Kaufer-Horwitz, 2008). Respecto al consumo de ácidos grasos omega-3, precursores del ácido eicosapentaénico (EPA) y docosahexaénico (DHA), necesarios para la síntesis de eicosanoides antiinflamatorios, no se observaron diferencias importantes entre los grupos estudiados. La deficiencia de omega-3 causa anomalías neurológicas y baja estatura (Aguilar-Salinas y Kaufer-Horwitz, 2008).

La relación para el consumo entre ácidos grasos omega-6 y omega-3 debe encontrarse entre 5:1 y 10:1 (Bourges *et al.*, 2008). En el presente estudio, las mujeres sanas presentaron una relación 4.37:1, la mujeres con MF de 5.78:1 y las mujeres con Ca de mama de 5.58:1, por lo que se observa que la relación es adecuada.

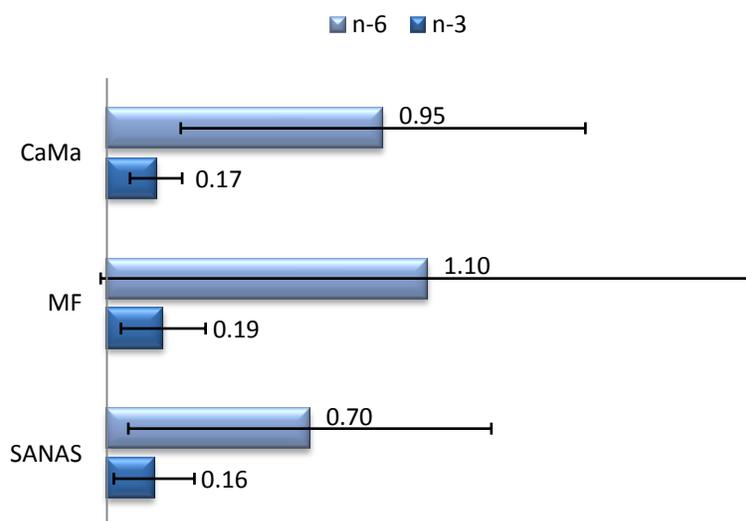


Figura 15. Consumo en gramos de omega-3 y omega-6 por las mujeres participantes en el estudio.

Es importante mencionar que al comparar los promedios de consumo de omega 6 (Tabla 10) de toda la población estudiada y dividido en grupos se observó que tanto el grupo de mujeres con MF y Ca de mama consumen mayor cantidad en gramos que el promedio total de la población (0.92 g/día), siendo las mujeres sanas las que tienen un consumo menor (0.7 g/día). Al ajustar dichos gramos al porcentaje de consumo que ocupan de los ácidos grasos poliinsaturados y compararlos con la ingesta diaria recomendada para mexicanos (5-8%), se encontró que solo las mujeres sanas entran dentro de la recomendación (6.8%); las mujeres con Ca de mama presentaron el mayor porcentaje de consumo (9.4%), lo que sugiere el riesgo que representa el exceso de consumo de omega 6 para desarrollar la enfermedad.

Debido a que en ningún caso se observó consumo a nivel tóxico de micro o macronutrientes y, en la mayoría de los casos se ajustaron a las IDR, se consideró utilizar el valor de la mediana para los grupos estudiados con la finalidad de calcular el riesgo mediante razón de momios. Para el caso del consumo de ácidos grasos omega 6 (Tabla 11), se observó un riesgo para desarrollar MF de 1.6

veces, con una prevalencia de riesgo del 48%. En cuanto a las mujeres con Ca de mama, el riesgo resultó ser 2.1 veces con una prevalencia de riesgo del 51%.

Tabla 10. Promedio de consumo de omega 6 en comparación con la IDR para mujeres mexicanas

Promedio de la población total	Sanas	MF	Ca de Mama	Recomendación
0.92 g	0.70 g 6.8%	1.10 g 9.2%	0.95 g 9.4%	5-8 % de energía que ocupan de los ácidos grasos poliinsaturados

Tabla 11. Razón de momios del consumo de omega 6 en los diferentes grupos

	MF	Ca de mama
RM	1.616	2.122
X²	2.548	1.396
Pr	0.48	0.51

RM = razón de momios, Pr = prevalencia de riesgo

Dentro de los micronutrientes estudiados, los minerales que mostraron diferencia significativa en su consumo fueron el calcio y el cobre (Tabla 12). Las mujeres con Ca de mama presentaron un consumo 25% menor de calcio que las mujeres sanas y 1.4 veces menor que las mujeres con MF. Un estudio prospectivo sobre el consumo de calcio realizado por los investigadores de la Sociedad Americana del Cáncer en mujeres postmenopáusicas con riesgo moderado de desarrollar Ca de mama, mostró que las mujeres que consumieron más de 1,250 mg/día, tuvieron un riesgo 20% menor de padecer Ca de mama que aquellas mujeres que consumieron menos de 500 mg/día (Morales, 2008). En el presente trabajo no se encontró relación entre el riesgo de padecer Ca de mama y el consumo de calcio sin embargo, el promedio de consumo de la población estudiada fue de 1,027.57 mg/día y las pacientes con Ca de mama presentaron el menor consumo ($p \leq 0.05$). Lo anterior sugiere que el consumo de calcio podría ser un factor protector para Ca de mama y sería necesario evaluar este aspecto con un tamaño mayor de muestra.

Otros estudios han mostrado que la Vitamina D y el calcio están íntimamente relacionados para inhibir la carcinogénesis (Cui y Rohan, 2006). En el presente trabajo no se encontró dicha relación dando un consumo promedio de esta vitamina de 6.62 $\mu\text{g}/\text{día}$ cifra que entra en el rango de recomendación de 5-10 $\mu\text{g}/\text{día}$ para las mujeres mexicanas (Bourges *et al.*, 2008). Incluso, no concuerda con lo publicado por Romieu *et al.* (2009) en donde encontró que las mujeres mexicanas tenían un consumo menor al recomendado.

En cuanto al consumo de cobre, se observa que las mujeres con MF consumieron 1.4 veces más que las mujeres sanas ($p \leq 0.05$).

Tabla 12. Consumo de calcio y cobre en los diferentes grupos

VARIABLE	PROM	\pm	DE	T STUDENT			ANOVA P
				1 VS 2	1 VS 3	2 VS 3	
Ca (mg)							
1 Sanas (n=24)	1019.3	\pm	549.226	0.413	0.135	0.011	0.143
2 MF (n=26)	1142	\pm	496.842				
3 Ca de mama (n=13)	813.983	\pm	265.794				
Cu (mg)							
1 Sanas (n=24)	1.279	\pm	0.586	0.032	0.155	0.613	0.092
2 MF (n=26)	1.829	\pm	1.108				
3 Ca de mama (n=13)	1.666	\pm	0.837				

En el presente trabajo, se encontró riesgo de consumo de cobre con el desarrollo de la enfermedad, por lo que al comparar los consumos de la población en general y entre los grupos con la ingesta diaria recomendada para población mexicana (Tabla 13), se observó que los 3 grupos excedieron el requerimiento establecido (750 μg). Tanto el grupo de MF como el de Ca de mama sobrepasaron el promedio de consumo de la población estudiada total (1.59 mg/día). Por su parte, las mujeres sanas mostraron el menor consumo. Lo anterior sugiere considerar la reevaluación de la recomendación que se hace sobre el consumo de cobre para la población mexicana reportado por Bourges *et al.* (2008).

Tabla 13. Promedio de consumo de cobre en comparación con la IDR para mujeres mexicanas

Promedio de la población total	Sanas	MF	Ca de Mama	Recomendación
1.59 mg	1.28 mg	1.83 mg	1.67 mg	750 µg= 0.750 mg

El riesgo calculado por la RM para el consumo de cobre (Tabla 14) resultó ser de 4.1 y 8.58 veces para MF y Ca de mama, respectivamente. La prevalencia del riesgo fue de alrededor del 50% para ambos casos.

Tabla 14. Razón de momios del consumo de Cobre en los diferentes grupos

Nutrimiento		MF	Ca de mama
Cu (mg)	RM	4.105	8.582
	X ²	6.063	5.1
	Pr	0.52	0.51
RM= Razón de momios, X ² = Chi cuadrada, Pr= prevalencia del riesgo			

En cuanto al consumo de hierro en la población estudiada total se encontró de 15.28 mg/día, las mujeres con MF las que presentaron un mayor aporte (16.90 mg/día) sin embargo, resultó estar dentro del intervalo recomendado para población mexicana (12-21 mg) (Bourges *et al.* 2008) (Tabla 15). No obstante, al separar dichas recomendaciones de acuerdo a los rangos de edad, se observa que cerca del 80% de las mujeres con Ca de mama mayores de 50 años exceden la recomendación de 12 mg/día (Figura 16).

Tabla 15. Promedio de consumo de Hierro en comparación con la IDR para mujeres mexicanas

Promedio de la población total	Sanas	MF	Ca de Mama	Recomendación
15.28 mg	12.96 mg	16.90 mg	16.34 mg	31 a 50 años= 21mg. 51 a 70 años= 12 mg

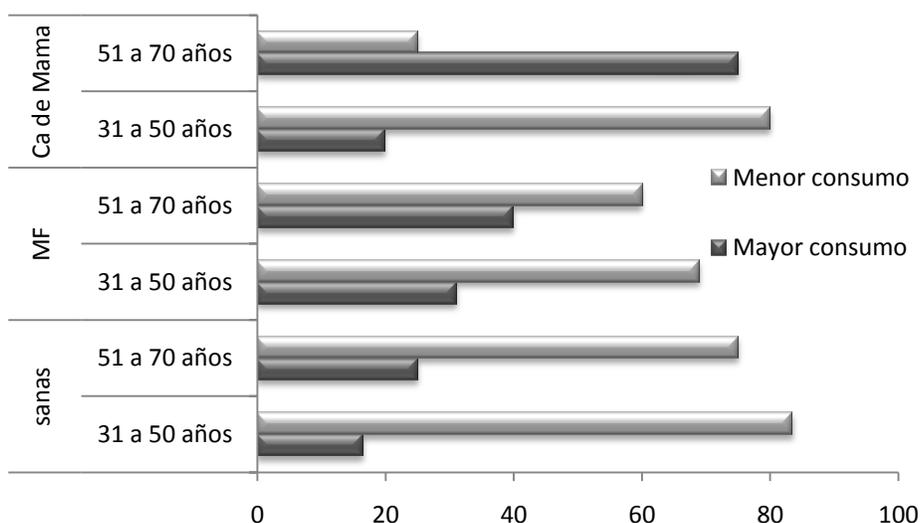


Figura 16. Consumo de hierro en mg por las mujeres participantes. Se tomo el punto de corte (para mayor o menor consumo) para mujeres de 31 a 50 años de 21 mg y de 12 mg para mujeres de 51 a 70 años

Al calcular el riesgo por la RM (Tabla 16) se observó que el consumo de hierro representó un riesgo de 1.2 veces para padecer MF y 1.5 veces para Ca de mama. La prevalencia del riesgo de presentar tanto la lesión como cáncer fue de 50%.

Tabla 16. Razón de momios del consumo de Hierro en los diferentes grupos

Nutrimiento		MF	Ca de mama
Fe (mg)	RM	1.235	1.502
	X ²	5.417	8.154
	Pr	0.52	0.51
RM= Razón de momios, X ² = Chi cuadrada, Pr= prevalencia del riesgo			

El consumo de hierro y cobre es particularmente importante ya que se han identificado como minerales prooxidantes, lo que los define como agentes capaces de inducir estrés oxidativo que se manifiesta como la producción aumentada de radicales libres, la disminución de defensas antioxidantes y/o un incremento en el daño oxidativo a (Palozza, 1998). La ingestión de hierro en 30 mg/día favorece potencialmente el daño celular (Rivera *et al.*, 2005).

Las fuentes de cobre en los alimentos varían unas 100 veces en su contenido, desde valores muy bajos de 0.3 $\mu\text{g/g}$ en algunas verduras, a tan altos como 37 $\mu\text{g/g}$ en las nueces y los mariscos (Rosado, 2005). Por su parte, las principales fuentes de hierro en alimentos son: de 1 a 2 mg por porción: acelga, avena, brócoli, calabaza, elotes, espinaca, zanahoria (1 taza), tortillas (1 pza); de 1 a 3 mg por porción: amaranto (100 g), frijol cocido (1/2 taza), huevo (1 pza); de 4 a 5 mg por ración: carne de res (90 g), hígado de res (30 g), moronga (30 g) y pasitas (1/2 taza) (Pérez-Lizaur, 2001). Los resultados obtenidos sugieren que sería recomendable el control de estos alimentos en la dieta en personas con alto riesgo de padecer la enfermedad o con Ca de mama así como reevaluar la ingesta diaria recomendada para dicha población.

El consumo de vitaminas B en la dieta mostró que tres de ellas, tiamina (B_1), riboflavina (B_2) y cianocobalamina (B_{12}), presentaron diferencia significativa ($p \leq 0.05$) en su consumo (Tabla 17). El consumo de B_1 resultó ser 1.38 veces mayor en mujeres con MF respecto a las mujeres sanas ($p \leq 0.05$), así como el consumo de B_2 fue 1.38 veces mayor entre mujeres con MF y mujeres con Ca de mama ($p \leq 0.05$) pero solo 1.15 veces mayor con respecto a las mujeres sanas. Por otro lado, las mujeres sanas consumieron 1.92 veces más vitamina B_{12} en comparación con las de Ca de mama ($p \leq 0.05$). Las mujeres con Ca de mama presentaron el menor consumo de B_{12} , lo que sugiere que dicha vitamina sea un factor protector. Lo anterior concuerda con resultados reportados por otros autores en donde se reporta que la deficiencia de la vitamina B_{12} afecta el efecto de los folatos (factores protectores) y acarrear a una deficiencia secundaria de los mismos (Romieu y Lajous, 2009).

Al comparar las recomendaciones para vitaminas del grupo B con los promedios de consumo de la población estudiada total y por grupos (Tabla 18), se observó que la B_1 , B_2 y B_6 presentaron un mayor consumo al recomendado para las mujeres mexicanas. En el caso de la vitamina B_6 las mujeres con Ca de mama presentaron el mayor consumo, sobre todo para el grupo de edad de 30 a 50 años (Figura 17). Sin embargo, el consumo de la vitamina B_{12} para las mujeres con Ca de mama resultó ser el menor, inclusive por debajo de las recomendaciones realizadas para población mexicana. Al analizar los consumos de acuerdo a los grupos de edad (Figura 18), se observó que de las mujeres con Ca de mama, el 100% de las mujeres de 51 a 70 años presentaron un consumo menor a la recomendación. Cabe mencionar que este grupo de edad presentó, en general los menores consumos de vitamina B_{12} , independientemente de la existencia de lesiones en mama.

El bajo consumo de verduras y frutas, productos animales y el incremento en el consumo de alimentos procesados pueden explicar la alta prevalencia de la deficiencia de micronutrientes observada en mujeres mexicanas como el folato y vitamina B₁₂ (Romieu y Lajous, 2009).

Tabla 17. Consumo de vitaminas del grupo B

VARIABLE	PROM ± DE	T STUDENT			ANOVA P
		1 VS 2	1 VS 3	2 VS 3	
Tiamina B₁ (mg)					
1 Sanas (n=24)	1.519 ± 0.713	0.044	0.232	0.376	0.109
2 MF (n=26)	2.099 ± 1.215				
3 Ca de mama (n=13)	1.821 ± 0.718				
Riboflavina B₂ (mg)					
1 Sanas (n=24)	1.704 ± 0.914	0.307	0.22	0.017	0.157
2 MF (n=26)	1.971 ± 0.917				
3 Ca de mama (n=13)	1.422 ± 0.457				
Cianocobalamina B₁₂ (µg)					
1 Sanas (n=24)	2.536 ± 1.841	0.812	0.011	0.001	0.033
2 MF (n=26)	2.649 ± 1.452				
3 Ca de mama (n=13)	1.318 ± 0.897				

Tabla 18. Promedio de consumo de Vitaminas B en comparación con la IDR para mujeres mexicanas

<i>Nutrimiento</i>	<i>Promedio de la población total</i>	<i>Sanas</i>	<i>MF</i>	<i>Ca de Mama</i>	<i>Recomendación</i>
B ₁ (mg)	1.82	1.52	2.10	1.82	0.9 mg
B ₂ (mg)	1.76	1.70	1.97	1.42	0.9 mg
B ₆ (mg)	1.74	1.60	1.80	1.90	31 a 50 años= 1mg. 51 a 70 años= 1.3mg
B ₁₂ (µg)	2.33	2.54	2.65	1.32	31 a 50 años= 2.4µg. 51 a 70 años= 3.6µg

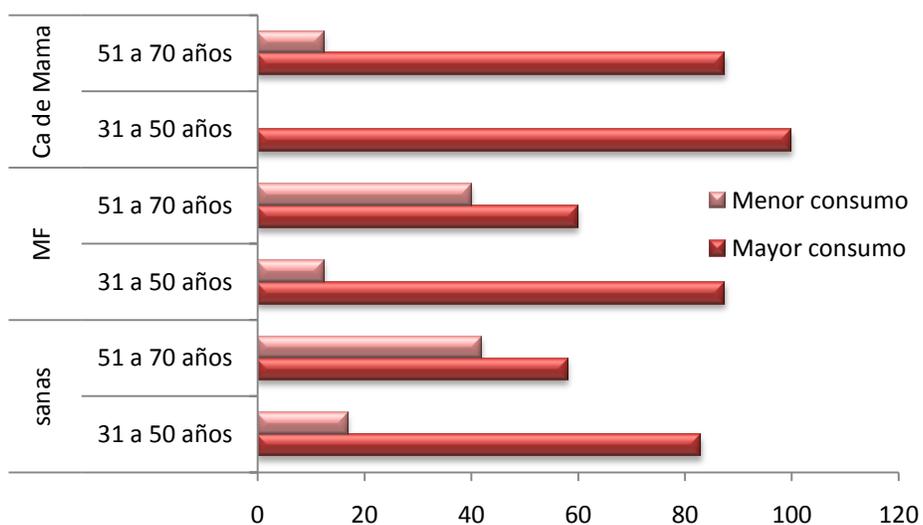


Figura 17. Consumo de Vitamina B₆ en mg por las mujeres participantes. Se tomo el punto de corte (para mayor o menor consumo) para mujeres de 31 a 50 años de 1mg y de 1.3mg para mujeres mayores de 51 a 70 años

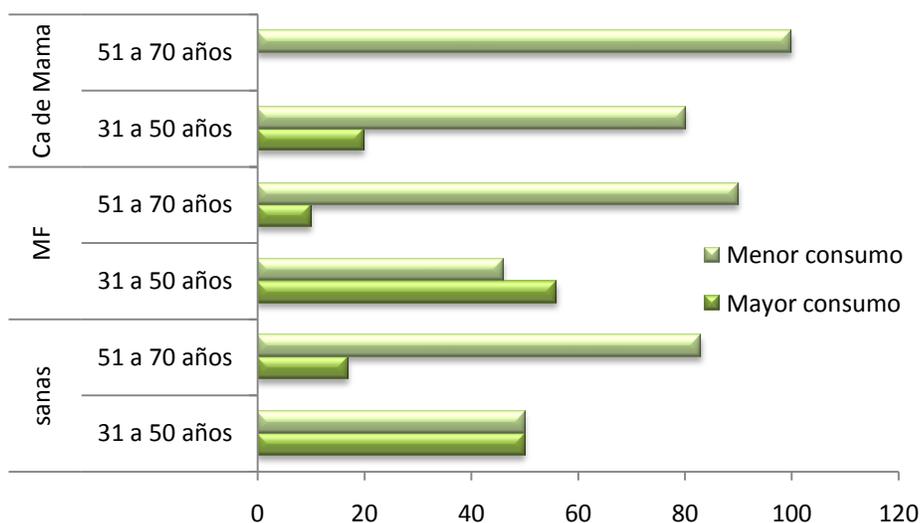


Figura 18. Consumo de Vitamina B₁₂ en µg por las mujeres participantes. Se tomo el punto de corte (para mayor o menor consumo) para mujeres de 31 a 50 años de 2.4 µg y de 3.6µg para mujeres mayores de 51 a 70 años

En un estudio realizado por Zhang *et al.* (2008) a mujeres profesionistas de la salud estadounidenses de 42 años o más (Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study, WAFACS) se evaluó el efecto combinado de un tratamiento con vitamina B₆ (50 mg/día), ácido fólico

(2.5 mg/día) y B₁₂ (1 mg/día) sobre el riesgo de cáncer en mujeres con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Se observó que la combinación de estos 3 micronutrientes no tuvo efecto sobre el riesgo general de Ca de mama entre las mujeres durante la suplementación, aunque encontraron una relación significativa entre las mujeres de edad ≥65 años. Estos resultados pueden tener importancia para la salud pública porque las tasas de incidencia de cáncer son altas en adultos mayores pudiendo revalorar los requerimientos para estas vitaminas B (Zhang *et al.*, 2008). Sin embargo, se observó un efecto benéfico de la combinación del ácido fólico, vitamina B₆ y vitamina B₁₂ se ha encontrado en el cáncer colorrectal (Zhang *et al.*, 2008).

Los resultados obtenidos para la vitamina B₆ en el presente estudio no concuerdan con otros autores en donde sugieren que los niveles adecuados de vitamina B₆ son importantes para la conversión de homocisteína a cistina pudiendo reducir el riesgo de desarrollar Ca de mama así como que altos niveles intracelulares de piridoxal 5-fosfato pueden conducir a una disminución de hormonas esteroideas (Zhang *et al.*, 2003).

Al calcular el riesgo por la RM (Tabla 19) se observó que la vitamina B₁ representa un riesgo de 9.39 veces para MF y 11.26 veces para Ca de Mama con una prevalencia del riesgo de presentar la lesión o el Ca de mama de 52 y 48%, respectivamente. Para el caso de la vitamina B₂, se observa un efecto protector contra Ca de mama (RM de 0.33). Para el caso de la vitamina B₆, las mujeres con Ca de mama presentaron un riesgo de 3.48 veces con una prevalencia del riesgo de 54%. Finalmente, la vitamina B₁₂ presentó un efecto protector contra Ca de mama (RM de 0.48).

Tabla 19. Razón de momios del consumo de Vitaminas B en los diferentes grupos

Nutrimiento		MF	Ca de mama	Nutrimiento		MF	Ca de mama
B ₁ (mg)	RM	9.399	11.269	B ₆ (mg)	RM	0.975	3.488
	X ²	7.245	4.182		X ²	1.544	2.509
	Pr	0.52	0.48		Pr	0.48	0.54
B ₂ (mg)	RM	1.079	0.333	B ₁₂ (µg)	RM	0.926	0.483
	X ²	1.566	3.163		X ²	1.687	6.796
	Pr	0.5	0.51		Pr	0.52	0.45

Respecto a otros micronutrientes, para el caso de la maltosa, galactosa, delta y gamma tocoferol no se observaron diferencias significativas en el consumo pero se encontraron resultados de riesgo

o protección (Tabla 20). El consumo de maltosa presentó un riesgo para desarrollar MF de 2.77 veces y 3.5 veces para Ca de mama, con un prevalencia del riesgo de 50 y 45%, respectivamente. El comportamiento de la galactosa fue controversial ya los resultados indican que es un factor protector en mujeres con MF pero riesgo de 5.43 veces para Ca de mama, con una prevalencia del riesgo de desarrollar el cáncer de 54%. En cuanto al delta tocoferol, se observó un riesgo de 4.19 veces para MF y 2.01 veces para Ca de mama, con una prevalencia del riesgo de 48 y 54% respectivamente.

El único tocoferol que mostró diferencia significativa respecto a su consumo ($p \leq 0.05$) fue el gamma tocoferol. Las mujeres con MF presentaron un consumo 1.8 veces mayor respecto a las sanas y al calcular RM el riesgo de desarrollar la lesión se encontró de 1.65 veces, con prevalencia de riesgo de 48%. Por su parte, las mujeres con Ca de mama presentaron un consumo 1.36 veces mayor que las mujeres sanas, con un riesgo de 1.45 veces y una prevalencia del riesgo de 45%.

Tabla 20. Razón de momios del consumo de micronutrientos en los diferentes grupos

<i>Nutriente</i>		<i>MF</i>	<i>Ca de mama</i>
Maltosa (g)	RM	2.772	3.517
	X ²	4.125	2.756
	Pr	0.5	0.45
Galactosa (g)	RM	0.043	5.436
	X ²	3.386	0.728
	Pr	0.46	0.54
Gamma tocoferol (mg)	RM	1.625	1.458
	X ²	5.372	1.688
	Pr	0.48	0.45
Delta tocoferol (mg)	RM	4.199	2.012
	X ²	3.954	0.529
	Pr	0.48	0.54

RM= Razón de momios, X²= Chi cuadrada, Pr= prevalencia del riesgo

Respecto al consumo por grupos de alimentos, se observó que únicamente los lácteos y las leguminosas presentaron diferencia significativa en su consumo (Tabla 21). Al comparar la cantidad de lácteos consumidos entre las participantes, resultó que las mujeres sanas presentaron un mayor

consumo (277.3 g), seguidas por las mujeres con MF (236.7 g), en tanto que las mujeres con Ca de mama presentaron el menor consumo (105.9 g) ($p \leq 0.05$). Al determinar el tipo de lácteo consumido se observó que se trató de la leche descremada (17.16 veces mayor consumo que las mujeres con Ca de mama y 3.8 veces más que las mujeres con MF) (Tabla 22). Lo anterior sugiere que la leche contiene compuestos protectores no grasos. Por su parte, el consumo de leche entera mostró diferencia significativa entre mujeres con MF y Ca de mama con un consumo 5.2 veces superior en mujeres con MF que las mujeres con Ca de mama y 1.7 veces más que las mujeres sanas. Lo anterior sugiere un probable riesgo para el desarrollo de lesiones debido principalmente al contenido de ácidos grasos saturados, colesterol y estrógenos (Davaasambuu y Satoa, 2005).

Al comparar el consumo de las leguminosas se observó que las mujeres con MF presentaron el mayor consumo, en particular el consumo del frijol bayo ($p \leq 0.05$). Dicho comportamiento es contrario a lo que se ha documentado sobre el consumo de leguminosas y cáncer ya que contienen agentes con propiedades biológicas (antioxidantes, antimutagénicas y anticarcinogénicas) como los compuestos fenólicos (Cardador, 2003; Reyes, 2008), inhibidores de proteasas y lectinas (García-Gasca *et al.*, 2002). Sin embargo, es necesario mencionar que las diferencias encontradas en el consumo de leguminosas se deben principalmente a que algunas participantes presentaron consumos muy elevados, en tanto que gran parte de ellas tuvieron consumos bajos o nulos, por lo que este resultado deberá tomarse con reservas.

Por otra parte, en el presente estudio no se encontró diferencia significativa en el consumo de frutas y verduras, situación que es contradictoria con lo que reporta la literatura. La mayoría de los estudios de casos y controles han encontrado una asociación inversa, mientras que los estudios de cohorte encuentran asociaciones más modestas o nulas. Las frutas y las verduras contienen sustancias bioactivas (como antioxidantes) que pueden presentar efectos anticancerígenos (Tamimi *et al.*, 2005).

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran diferencias en la composición corporal y consumo de algunos nutrimentos entre mujeres sanas, con lesión benigna y con Ca de Mama. Asimismo, se observan datos que sugieren que el consumo de ciertos micronutrimentos debe ser tomado en cuenta ya que algunos de ellos se comportan como factores de riesgo y otros como agentes protectores. Será necesario continuar con estudios de este tipo para lograr contar con

resultados que permitan hacer recomendaciones sobre hábitos de alimentación en pacientes con cáncer de mama, uno de los factores de riesgo modificables del padecimiento.

Tabla 21. Diferencia de consumo entre los lácteos

TIPO DE ALIMENTOS				T STUDENT			ANOVA
VARIABLE	PROM	±	DE	1 VS 2	1 VS 3	2 VS 3	P
LÁCTEOS							
1 SANAS (n=24)	277.344	±	273.149	0.552	0.013	0.016	0.078
2 MF (n=26)	236.74	±	195.541				
3 Ca de mama (n=13)	105.99	±	124.237				
LECHE DESCREMADA (g)							
1 SANAS (n=24)	116.067	±	255.673	0.145	0.048	0.332	0.124
2 MF (n=26)	30.494	±	120.026				
3 Ca de mama (n=13)	6.76	±	16.966				
LECHE ENTERA (g)							
1 SANAS (n=24)	91.641	±	159.819	0.18	0.115	0.004	0.057
2 MF (n=26)	158.351	±	186.947				
3 Ca de mama (n=13)	29.013	±	75.361				

Tabla 22. Diferencia de consumo de leguminosas

TIPO DE ALIMENTOS				T STUDENT			ANOVA
VARIABLE	PROM	±	DE	1 VS 2	1 VS 3	2 VS 3	P
LEGUMINOSAS (g)							
1 Sanas (n=24)	60.873	±	51.884	0.044	0.138	0.876	0.118
2 MF (n=26)	112.35	±	113.204				
3 Ca de mama (n=13)	106.788	±	98.648				
FRIJOL BAYO (g)							
1 Sanas (n=24)	20.057	±	32.794	0.036	0.196	0.884	0.134
2 MF (n=26)	56.861	±	78.809				
3 Ca de mama (n=13)	61.862	±	108.013				
HABA (g)							
1 Sanas (n=24)	0.108	±	0.531	0.421	0.209	0.239	0.05
2 MF (n=26)	0.477	±	2.236				
3 Ca de mama (n=13)	5.881	±	15.667				

VIII. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente estudio muestran que la dieta contiene componentes que pueden favorecer o promover el desarrollo de MF o Ca de mama. Los micronutrientes que representaron riesgo para padecer tanto MF como Ca de mama fueron ácidos grasos omega-6, hierro, cobre, vitamina B₁, maltosa, gamma y delta tocoferol. Asimismo, el índice cintura estatura se encontró como factor de riesgo en ambos casos. La vitamina B₆ y la galactosa se observaron como factores de riesgo para Ca de mama, mientras que esta última se observó como factor protector contra MF. Por otro lado, las vitaminas B₂ y B₁₂ se observaron como factores protectores contra Ca de mama.

Asimismo, se observaron diferencias significativas en otros parámetros o nutrientes que, aunque no mostraron datos de riesgo, pudieran ser importantes para el desarrollo de lesiones o Ca de mama como el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal, los niveles de colesterol plasmático, consumo de ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans. Por su parte, el consumo de calcio y leche descremada presentaron un comportamiento inverso.

Los resultados más consistentes respecto a Ca de mama apuntan a dos aspectos de la dieta: el consumo de B₂ y B₁₂ como agentes protectores y el consumo de B₁ y minerales prooxidantes (hierro y cobre) como factores de riesgo. Lo anterior sugiere considerar el consumo de estos micronutrientes en la población vulnerable y, en su caso, evaluar la necesidad de establecer recomendaciones especiales.

Se sugiere continuar con estos estudios a fin de incrementar el tamaño de muestra y determinar de manera concluyente el papel de los componentes de la dieta mexicana sobre el riesgo de padecer Ca de mama.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aguilar-Salinas C, Kaufer-Horwitz M. 2008. Lípidos. Bourges H., Casanueva E y Rosado JL. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases Fisiológicas. Tomo 2. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. 1° edición. Editorial Panamericana. México. 129-145pp.

Aguirre B, Cifras P, Garrido C, Neira P, Ortega D. 2000. Radiología Mamaria. Revista Chilena de Radiología 6(4)

Asencio-Peralta C., Torres N., Tovar A. 2005. Capítulo Vitamina B₁. En: Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Tomo 1. Bourges HR, Casanueva E, Rosado JL. (eds). Editorial Panamericana. México. 91-99pp.

Avello M y Suwalsky M. <http://www.ciencia-ahora.cl/Revista17/03RadicalesLibres.pdf>. Última consulta 25 de Septiembre de 2010

Barquera S, Campos -Nonato I, Aguilar-Salinas C. 2009. Dislipidemias: epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento. Capítulo 1: Epidemiología de la Dislipidemias en México. Primera edición. Instituto Nacional de Salud Pública, México. 19-32pp.

Basilio F, Berg G, Schreier L. 2007. Relación entre el cáncer de mama y el síndrome metabólico. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 14(3):13-20 pp

Benyon S. 1999. Cursos Crash de Mosby. Lo esencial en el metabolismo y nutrición. Capítulo 13. Trastornos nutricionales importantes: vitaminas liposolubles, deficiencia y exceso. 1° edición Harcourt España. 202-204pp

Brandan ME, Villaseñor NY. 2006. Detección del cáncer de mama: estado de la mamografía en México. Cancerología (1): 147-162

Binukumar B, Mathew A. 2005. Dietary fat and risk of breast cancer. World Journal of Surgical Oncology. 3:45. <http://www.wjso.com/content/3/1/45>

Bourges H, Casanueva E, Rosado JL. 2008. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases Fisiológicas. Tomo 2. Energía, proteínas, lípidos, hidratos de carbono y fibra. Editorial Panamericana. México. 187p.

Campos-Nonato I, Barquera S, Hernández L, Yunnuen Y, Benitez S, Carrion C, Espinosa J, Villa L. 2009. Capítulo 9: Evaluación antropométrica. En: Dislipidemias: epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento. Barquera S y Campos I. (eds) . Primera edición. Instituto Nacional de Salud Pública, México. 142-151pp.

Cardador Martínez Ma. A. 2003. Los fenoles del frijol común como agentes nutracéuticos y su mecanismo de acción sobre la mutagenicidad inducida por aflatoxina B1. Tesis de Doctorado en Ciencia de los Alimentos. Universidad Autónoma de Querétaro.

Casanova Román M, Paul Torres S, Gomar Morillo JL, Casanova Bedillo M. 2005. Análisis de la impedancia bioeléctrica: bases metodológicas. Artículo de revisión. Vox Pediátrica. 13 (1): 25-30pp.

Casanova-Romero P y Florez H. 2009. Capítulo 15: Tratamiento de las hipertrigliceridemia.. Dislipidemias: epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento. Primera edición. Instituto Nacional de Salud Pública, México. 69-78pp.

Casanueva E., Kaufer-Horwitz M., Pérez-Lizaur AB., Arroyo P. 2001. Obesidad en el adulto. En: Nutriología Médica Kaufer-Horwitz, Tavano-Colaizzi., Avila-Rosas H. (eds). Editorial Panamericana, México. 283-310pp

Casanueva E y Fernández-Gaxiola AC. 2005. Capítulo vitamina B₁₂. En: Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Tomo 1. Bourges HR, Casanueva E, Rosado JL. (eds) editorial Panamericana, México.153-160pp

Catalano S, Mauro L, Marsico S, Giordano C, Rizza P, Rago V, Montanaro D, Maggiolini M, Panno ML, Andó S. 2004. Leptin Induces, via ERK1/ERK2 Signal, Functional Activation of Estrogen Receptor in MCF-7 Cells. The Journal of Biological Chemistry. 279(19):19908–19915.

Cóppola F, Nader J, Aguirre R. 2005. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. Revista Médica del Uruguay 2005; 21(1): 15-22pp

Cui Y, Rohan TE. 2006. Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 15(8):1427–1437

Davaasambuu G, Satoa K. 2005. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Medical Hypotheses*. Número 65(6):1028-1037

Enbo M., Iwasaki M, Junko I., Shigeaki HG., Nobuko NI., Torchia CSM., Motola JJr., Laginha MF and Tsugane S. 2009. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *Biomed central cancer* 9:12 <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/122>

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, Querétaro. Cuernavaca México: Instituto Nacional de Salud Pública, primera edición 2007.

Ferrer VD, Jorge FC, Cutiño CI, García RR, Arce GD. 1999. Radicales libres y su papel en la homeostasis neuronal. *Medisan* 3(3) 5-11

Fiorica VJ. 2000. Capítulo 40: Mamas. Danforth Scott. *Tratado de obstetricia y ginecología*. México. Mc Graw Hill. Octava edición. 663-681 pp

Flores M., Macías N., Barquera S. 2009. Capítulo 4: Dislipidemias e inflamación crónica de baja intensidad. *Dislipidemias: epidemiología, evaluación, adherencia y tratamiento*. Primera edición. Instituto Nacional de Salud Pública, México. 69-78pp.

Frenk J. 2009. Sensibilización, detección temprana y combate a los prejuicios. Claves en la lucha contra el cáncer de mama. *Salud pública de México*. 51(supl 2): s135:s137pp

Friedenreich CM and Orenstein MR. 2002. Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *The Journal of Nutrition*. 132:3456S–3464S

Gallagher D. 2000. Healthy percentage body fat ranges an approach for developing guidelines based on body mass index. *American Journal of Clinical Nutrition*. 72:694-701

Galván-Portillo MV, Flores A, Torres-Sánchez L, Hernández RU, López-Carrillo L. 2007. Consumo de micronutrientos y mortalidad por cáncer mamario en mujeres premenopáusicas mexicanas. *Cancerología*. (2):345-350.

García-Gasca T, Salazar Olivo LA, Mendiola-Olaya E, Blanco-Labra A. 2002. The effects of a protease inhibitor fraction from tepary bean (*Phaseolus acutifolius*) on in vitro cell proliferation and cell adhesion of transformed cells. *Toxicology In Vitro*. 16:229-233

Gerber M, Corpet D. 1999. Energy balance and cancers. *Europea journal of cancer prevention*. 8:77-89.

Giuliano AE. 2007. Mamas. En: *Diagnostico clínico y tratamiento* (eds) Macphee ST., Papadakis MA. Editorial Mac-Graw Hill. 46ª edición. México DF. 719-746 pp

Gutiérrez-Valenzuela V, Casanueva E. 2005. Capitulo folatos. En: *Recomendaciones de ingestión de nutrientes para la población mexicana*. Bourges HR, Casanueva E, Rosado JL. (eds) editorial Panamericana, México. Tomo 1.165-174pp

Hartmann L, Sellers T, Frost M, Lingle W, Degen A, Ghosh K, Vierkant R, Maloney S, Pankrats S, Hillman D, Suman V, Johnson J, Blake C, Tlsty T, Vachon C, Melton J, Visscher D. 2005. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 353:229-237

Hsieh SD, Yoshinaga H, Muto T. 2003. Waist-to-height ratio, a simple and practical index for assessing central fat distribution and metabolic risk in Japanese men and women. *International Journal of Obesity* 27:610–616

<http://scgd3murcia.iespana.es/scgd3murcia/MAMABENIGNO.htm>. Última consulta 21 de Septiembre de 2010

<http://www.iqb.es/ginecologia/atlas/mama/examen/examen01.htm>. Última consulta 21 de Septiembre de 2010

http://www.nlm.nih.gov/medLineplus/spanish/ency/esp_imagepages/17084.htm. Última consulta 21 de septiembre de 2010

Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). 2004. Detección y atención integral del cáncer de mama. Guía Técnica. 13-92 pp

INEGI. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. 2009. Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer. www.inegi.org.mx. Última consulta, Septiembre 2010

INEGI. 2005. <http://www.inegi.gob.mx> Última consulta: 30 de mayo 2007

Instituto Nacional del Cáncer. 2009. www.cancer.gov/español. Última consulta. 19 de Septiembre de 2010

Instituto Nacional de Salud Pública. 2007. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa, Querétaro. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud. 73-97pp

Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. 2008. Dietary intake of selected B vitamins in relation to risk of major cancers in women. *British Journal of Cancer* 99:816-821

Klauning J, Kamendulis LM. 2004. The roles of oxidative stress in carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 44:239-267

Knaul FM., Nigenda G., Lozano R., Arreola-Ornelas H., Langer A., Frenk J. 2009. Cáncer de Mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública de México*. 51(supl 2): s335-s344.

Kopelman PG. 2000. Obesity as a medical problem. *Nature*. 404:635-643.

Ledesma JA, Chávez Villasana A, Pérez Gil Romo F, Mendoza Martínez E, Calvo Carrillo C. 2010. Composición de Alimentos Valor Nutritivo de los Alimentos de Mayor Consumo. Mc Graw Hill 2a edición.

Lombardía J, Rodríguez I, Carreira MC. 2002. Guía Práctica en Patología Mamaria. Ediciones Ergon S.A. Madrid, España. pp 19-424

Macías N, Alemán-Mateo H, Esparza-Romero J and Valencia ME. 2007. Body fat measurement by bioelectrical impedance and air displacement plethysmography: a cross-validation study to design

bioelectrical impedance equations in Mexican adults. Nutrition Journal, 6:18.
<http://www.nutritionj.com/content/6/1/18>. 7pp

Mallon E, Osin P, Nasiri N, Blain I, Howard B, Gusterson B. 2000. The basic pathology of human breast cancer. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia 5(2):139-163

Martínez-Tlahuel JL. 2007. Cáncer de Mama. Boletín de práctica médica efectiva. Boletín informativo editado por el Instituto Nacional de Salud Pública y la Secretaría de Salud. Cuernavaca Morelos. 1-6 pp

Menéndez CA y Fernández-Brito RJE. 1999. Metabolismo de la homocisteína y su relación con la aterosclerosis. Revista Cubana Investigaciones Biomédicas.18(3):155-68pp

Morales V. 2008. Productos lácteos y prevención del cáncer. Dairy Foods & Cancer Prevention. Dairy Council Digest .National Dairy Council. Vol 79. No. 1. EUA. info@mundolacteoycarnico.com

Nigenda LG., González RLM., Caballero M.,Zarco MA., González RMC. 2009. Proceso social del cáncer de mama en México. Perspectiva de mujeres diagnosticadas, sus parejas y los prestadores de servicios de salud. México DF. 13-18pp

National Cancer Institute Breast Cancer (2005): Treatment. Disponible en: <http://www.ncis.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/breast/Patient/page2>. Accedido el 27 de enero de 2005. Última consulta 27 de septiembre de 2010

NORMA Oficial Mexicana NOM-037-SSA2-2002, Para la prevención, tratamiento y control de las dislipidemias. Fecha de publicación: 21 de julio de 2003. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/037ssa202.html>. Última consulta. 27 de Septiembre de 2010

Ocampo Martínez J. 2002. La Bioética y la relación médico paciente. Cir Ciruj. 70, (1):55-59. <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-circir/e-cc2002/e-cc02-1/em-cc021k.htm> Última consulta 5 Junio 07

Ortiz-Rodríguez SP, Torres-Mejía G, Mainero-Ratchelous F, Angeles-Llerenas A, López-Caudana AE, Lazcano-Ponce E, Romieu I. 2008. Actividad física y riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Salud Pública de México*. 50(2):126-135.

Palozza P. 1998. Prooxidant Actions of Carotenoids in Biologic Systems. *Nutrition Reviews*. 56(9):257-265

Pérez-Lizaur AB. 2001. Plan alimentario para el individuo sano y el individuo enfermo. En: *Nutriología Médica*. Casanueva E., Kaufer-Horwitz, Pérez-Lizaur, Arroyo P. (eds) Editorial Panamericana. Segunda Edición, México. 530-591

Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC, Manson JE, Parker LM, Paskett E, Phillips L, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GA, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA, Van Horn L, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Wallace RB, Wassertheil-Smoller S, Whitlock E, Yano K, Adams-Campbell L, Anderson GL, Assaf AR, Beresford SAA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Ford L, Gass M, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Kotchen JM, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Henderson MM. 2006. Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Invasive Breast Cancer. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *THE JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION* 295(6):629-642

Reyes Fernández PC. 2008. Contenido de compuestos fenólicos en extractos de harina de frijol cocido y evaluación de su efecto citotóxico en células de cáncer de mama. Tesis Licenciatura en Nutrición. Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Autónoma de Querétaro.

Ríos de Molina MC. 2003. El estrés oxidativo y el destino celular. *Revista Química Viva*. 2(1):17-28

Riobó P, Fernández Badilla B, Kozarcewski M, Fernández Moya JM. 2003. Obesidad en la mujer. *Nutrición Hospitalaria*. 8(5):233-237

RHNM (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas). 2001 COMPENDIO DE CÁNCER/ MORBILIDAD / MORTALIDAD. <http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/rhnm-01/rhnm-01.htm>. 21 Septiembre de 2010

Rivera DJ, Hotz C, Rodríguez RS, García GA, Perez EAB, Martínez H, González UMA. 2005. Hierro. En: Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bourges HR, Casanueva E, Rosado JL (eds). Editorial Panamericana, México, Tomo 1. 247-262pp

Rodríguez Perón JM, Menéndez López JR, Trujillo López Y. 2001. Radicales libres en la Biomedicina y estrés oxidativo. Revista Cubana Med. Milit. 30(1):36-44

Romieu I, Lazcano-Ponce E, Sanchez-Zamorano LM, Willett W, Hernández-Avila M. 2004. Carbohydrates and the Risk of Breast Cancer among Mexican Women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 13(8):1283-1289

Romieu I., Lajous M. 2009. The role of obesity, physical activity and dietary factor son the risk for breast cancer: Mexican experience. Salud Pública de México.51 (supl2): s172-s180.

Rosado JL. 2005. Capitulo Cubre. En: Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bourges HR, Casanueva E, Rosado JL. (eds) Panamericana, México. Tomo 1. 275-279pp

Salas I, Ramírez B, Apodaca E. 2006. Factores de riesgo para la presentación de cáncer de mama en el Centro Médico Nacional Siglo XXI Chihuahua, México. CIMEL 11(2): 62-66pp.

Snoussi K, Strosberg DA, Bouaouina N, Ahmed SB, Noureddine Helal A, Chouchane L. 2006. Leptina y polimorfismos de los receptores de la leptina están asociados con un mayor riesgo y mal pronóstico del carcinoma de mama. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/6/38/prepub>

Stoll BA. 2000. Adiposity as a risk determinant for postmenopausal breast cancer. International Journal of Obesity. 24 (5):527-533pp

Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H, Spiegelman D, Zhang S, Colditz GA, Willett WC, and Hunter DJ. 2005. Plasma Carotenoids, Retinol, and Tocopherols and Risk of Breast Cancer. American Journal of Epidemiology 161(2):153–160pp

Tiznado Paredes MA. 2007. Impacto de la ingesta de carotenoides sobre la prevalencia en el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo de Querétaro. Tesis. Maestría en Nutrición Humana, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro.

Torroella M, Villa Treviño S. 1998. Bases genéticas del cáncer. Fondo de Cultura Económica. Primera edición. México D.F. 9-41pp

Torres N., Asencio-Peralta C., Tovar AR. 2005. Riboflavina. En: Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Tomo 1. Bourges HR, Casanueva E, Rosado JL. (eds) editorial Panamericana, México.103-111pp

Torres-Sánchez L, Galván-Portillo M, Lewis S, Gómez-Dantes H, López-Carillo L. 2009. Dieta y cáncer de mama en Latinoamérica. Salud Pública de México. 51(supl 2): s181-190.

Tsao AS, Kim ES, Hong WK. 2004. Chemoprevention of cancer. CA Cancer Journal for Clinicians. 54(3):150-180

USDA 2009. National Nutrient Database for Standard Reference. nutrient data laboratory. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/search>. Última consulta septiembre 2010

Vega- Franco L, Iñárritu-Pérez MC. 2008. Hidratos de Carbono. En: Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. Bases Fisiológicas. Bourges H., Casanueva E y Rosado JL. (eds) Tomo 2. Editorial Panamericana. México. 149-157pp.

Vogel VG. 2009. Epidemiología, genética y evaluación del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Revista del Climaterio 12(70):121-33

Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, Colditz GA, Hankinson SE. 2003. Plasma Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, Homocysteine, and Risk of Breast Cancer. Journal of the National Cancer Institute 95(5):373-380.

Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Michael J, Gaziano, Buring JE, and Manson JE. 2008. Effect of Combined Folic Acid, Vitamin B6, and Vitamin B12 on Cancer Risk: Results from a Randomized Trial. Journal of the American Medical Association. 300(17): 2012–2021. doi:10.1001/jama.2008.555

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INFORMACIÓN PARA LA PARTICIPANTE

Usted ha sido diagnosticada con algún tipo de lesión en su mama, por lo que deberá iniciar un programa médico. La UAQ (Nutrición y Medicina) en coordinación con el IMSS, han iniciado un estudio para determinar la importancia de algunos factores de riesgo relacionados con las lesiones en mama. Entre estos factores están el tipo de alimentación, el sobrepeso y la actividad física y con el afán de conocer mejor el papel de cada uno de ellos se realizará un estudio en el que la invitamos a participar.

Su participación consistirá en asistir a una sesión de aproximadamente dos horas, en la que se le tomará muestra de sangre para determinar sus niveles de triglicéridos y colesterol así como su perfil hormonal y nivel de carotenoides, medidas de talla y peso, se le realizará un estudio sencillo para determinar su gasto de energía así como una encuesta sobre sus hábitos alimenticios y datos generales. Ninguna de estas actividades pone en riesgo su salud ni interfiere con el tratamiento médico que usted va a recibir y será requerida su participación por una sola vez. Como parte del estudio, usted recibirá sus resultados y, en caso de ser necesario, algunas recomendaciones.

ANEXO 2

ENCUESTA ALIMENTARIA

Nombre Paciente

Edad:

Instrucciones: Favor de llenar con lápiz. Tachar la frecuencia con que se consume el alimento

Indicar la cantidad consumida como: 1/2 vaso, 1 vaso ó número de vasos

d= día s=semana m= mes v = vez (veces)

FRECUENCIA DECONSUMO

	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
Lecheentera comercial											
Leche bronca											
Leche descremada											
Leche en polvo											
Leche semideesc											
yogurt natural											
yogurt de dieta											
yogurt de sabor											
Huevo											

QUESOS

Amarillo											
Cottage											
Fresco/panela											
Manchego											
Oaxaca											
Ranchero											

CARNES

Cerdo											
Res											
Tenera											
Pollo											
Barbacoa											
Carnitas											
Tacos al pastor											

PESCADO

Pescado Fresco											
Atún											
Sardinas en aceite											

MARISCOS

Ca de mamarón											
Calamar											
Almeja											
Ostiones											

	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
VÍSCERAS											
Asadura											
Hígado de cerdo											
Hígado de pollo											
Hígado de res											
	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
Lengua											
Riñón											
Sesos											
Tripa											
EMBUTIDOS											
Salchicha de pavo											
Salchicha de puerco											
Jamón de pavo											
Jamón de puerco											
Mortadela											
LEGUMINOSAS											
Alubia											
Frijol bayo											
Frijol negro											
Garbanzo											
Haba											
Lenteja											
Soya											
FRUTAS											
	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
Chabacano											
Ciruela											
Duraznos											
Fresas											
Uvas											
Guayaba											
Mango											
Manzanas											
Pera											
Melón											
Papaya											
Sandía											
Plátano											
Naranjas											
Toronja											
Mandarina											
JUGOS											
Betabel											
Jitomate											
Naranja											
Jugo zanahoria											

Frutas secas**FRECUENCIA DE CONSUMO**

	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
Ciruella Pasa											
Higos											
Pasitas											

Verduras

Acelga											
Berros											
Espinacas											
Lechuga	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
Verdolaga											
Col											
Brócoli											
Coliflor											
Calabacita											
Zanahoria											
Camote											
Chícharos											
Ejotes											
Elote											
Espárragos											
Pimiento											
Apio											
Ajo											
Cebolla											
Cilantro											
Jitomate crudo											
Puré de lata											
Salsa d jitomate											
Tomate verde											

	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad
CEREALES											
Pan de caja blanco											
Pan de caja integral											
Pan dulce											
Bolillo											
Tortilla de maíz											
Tortilla de harina											
Galletas											
Avena											
Cereal comercial de caja Tipo											
Hot-cake											
Arroz blanco											
Sopas de pasta											
Papa											
Tamales											
GRASAS											
Aceite											

Olivo												
Mantequilla												
Margarina												
Manteca de puerco												
Manteca vegetal												
PAM												
Tocino												
Chorizo o longaniza												
Chicharrón												
Crema de cacahuete												
Mayonesa												
Aguacate												
Nueces												
AZUCARES	1/día	2v/día	1/sem	2-3/s	4-6/s	c/15d	1/mes	2-3/m	rara v	v año	Cantidad	
Azúcar												
Miel, mermelada, cajeta												
BEBIDAS												
Atole												
Café												
Cerveza												
Refresco TIPO												
Refresco de dieta TIPO												
Te TIPO												
Vino TIPO												
Alcohol												
Preparación												
Alimentos cocidos												
Alimentos fritos												
Alimentos asados												
Alimentos ahumados												
Alimentos salados												
Alimentos en salmuera												
Alimentos en vinagre												
Cuántas v/sem come fruta												
Cuántas come verdura												
Otros alimentos												

ANEXO 3.

CONSUMO DE LOS NUTRIMENTOS DE LA DIETA

Consumo de Macronutrientos

Macronutrientos	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Kcal	2,020.48	1,886.10	2,160.88	1,987.76
Hidratos de Carbono (g)	309.81	287.02	325.49	320.50
Fibra (g)	39.68	34.33	42.34	44.24
Proteína (g)	84.67	77.25	93.95	79.84
Grasa Total (g)	53.88	52.34	58.08	48.33

Consumo de Grasas

Grasas	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Ácidos grasos saturados (g)	16.92	16.11	19.59	13.05
Ácidos grasos monoinsaturados (g)	19.00	18.73	19.70	18.12
Ácidos grasos poliinsaturados (g)	10.14	9.79	10.46	10.14
Ácidos grasos trans (g)	0.63	0.39	0.86	0.59
Colesterol (mg)	208.69	209.79	231.73	160.56
n-3 (g)	0.18	0.16	0.19	0.17
n-6 (g)	0.92	0.70	1.10	0.95

Consumo de Minerales

Minerales	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Ca (mg)	1,027.57	1,019.30	1,142.00	813.98
P (mg)	1,498.64	1,400.81	1,656.05	1,364.45
Fe (mg)	15.28	12.96	16.90	16.34
Mg (mg)	485.74	432.06	533.37	489.57
Na (mg)	1,244.71	1,089.09	1,249.60	1,522.21
K (mg)	3,933.37	3,558.07	4,211.50	4,069.97
Zn (mg)	9.95	9.01	11.27	9.04
Cu (mg)	1.59	1.28	1.83	1.67
Se (µg)	65.15	57.42	73.38	62.96
Mn (mg)	2.99	2.58	3.29	3.13
F (µg)	78.32	85.95	55.03	110.82

Consumo de Vitaminas

Vitaminas	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Vitamina C (mg)	243.23	244.26	237.27	253.25
Vitamina A (µg)	244.82	245.54	239.10	254.92
Vitamina D (µg)	6.62	7.69	5.75	6.40
Vitamina E (mg)	5.59	5.66	5.39	5.86
Vitamina K (µg)	126.74	117.87	112.60	171.40
Tiamina B1 (mg)	1.82	1.52	2.10	1.82
Riboflavina B2 (mg)	1.76	1.70	1.97	1.42
Niacina B3 (mg)	16.64	15.58	18.10	15.68
Piridoxina B6 (mg)	1.74	1.60	1.80	1.90
Ácido fólico (µg)	681.07	527.80	775.97	774.21
Ácido pantoténico (mg)	5.02	4.90	5.20	4.88
Cianocobalamina B12 (µg)	2.33	2.54	2.65	1.32

Consumo de Hidratos de carbono

Hidratos de Carbono	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Fructosa (g)	16.74	16.30	14.56	21.89
Galactosa (g)	0.16	0.16	0.13	0.21
Dextrosa (g)	13.35	12.23	12.19	17.77
Lactosa (g)	0.52	0.21	0.54	1.03
Maltosa (g)	0.73	0.48	0.92	0.79
Sucrosa (g)	25.28	26.02	26.66	21.13

Consumo de Carotenos y tocoferoles

Carotenos y tocoferoles	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Fitosteroles (mg)	34.00	28.55	33.16	45.75
Alfa caroteno (µg)	1,019.33	1,035.89	871.51	1,284.39
Beta caroteno (µg)	4,500.72	4,818.45	3,779.98	5,355.60
Licopeno (µg)	222.75	240.22	246.39	143.22
Beta tocoferol (mg)	0.06	0.05	0.07	0.06
Delta tocoferol (mg)	0.47	0.33	0.63	0.43
Gamma tocoferol (mg)	2.41	1.72	3.08	2.35

Consumo de Grupo de alimentos

Grupos de Alimentos	Población Total	Sanas	MF	Ca de Mama
Carnes	137.89	142.39	145.29	114.76
Grasa	40.08	42.64	35.25	45.04
Cereales	273.03	255.06	297.03	258.20
Verduras	204.67	200.22	197.92	226.39
Frutas	435.46	451.86	413.22	449.63
Lácteos	225.23	277.34	236.74	105.99
Leguminosas	91.59	60.87	112.35	106.79
Azúcar	129.81	147.33	88.62	179.86

ANEXO 4.

RAZONES DE MOMIOS DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

Razón de momios para macronutrientos

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Agua de los alimentos			HC (g)		
Razón de Momios	0.997	0.998	Razón de Momios	0.997	1.009
significancia	0.031	0.177	significancia	0.683	0.294
ic 95%	0.995-1.00	0.996-1.001	ic 95%	0.982-1.012	0.992-1.025
chi cuadrada	7.145	2.095	chi cuadrada	1.71	1.32
Fibra (g)			Proteína (g)		
Razón de Momios	1.014	1.08	Razón de Momios	1.03	0.994
significancia	0.564	0.041	significancia	0.189	0.812
ic 95%	0.966-1.065	1.003-1.062	ic 95%	0.986-1.076	0.948-1.042
chi cuadrada	1.882	5.032	chi cuadrada	3.396	0.217
Grasas total (g)			Ácidos grasos saturados (g)		
Razón de Momios	0.994	0.978	Razón de Momios	1.015	0.93
significancia	0.774	0.311	significancia	0.675	0.172
ic 95%	0.956-1.034	0.938-1.021	ic 95%	0.946-1.089	0.839-1.032
chi cuadrada	1.625	1.251	chi cuadrada	1.72	2.305
Ácidos grasos monoinsaturados (g)			Ácidos grasos poliinsaturados (g)		
Razón de Momios	0.953	0.972	Razón de Momios	0.879	1
significancia	0.391	0.581	significancia	0.47	0.998
ic 95%	0.853-1.064	0.879-1.075	ic 95%	0.621-1.246	0.750-1.335
chi cuadrada	2.303	0.471	chi cuadrada	2.077	0.16
Ácidos grasos trans (g)			Colesterol de los alimentos (mg)		
Razón de Momios	3.164	2.255	Razón de Momios	1	0.995
significancia	0.108	0.316	significancia	0.967	0.163
ic 95%	0.777-12.884	0.460-11.062	ic 95%	0.993-1.007	0.988-1.002
chi cuadrada	4.941	1.196	chi cuadrada	1.545	2.348
n-3 (g)			n-6 (g)		
Razón de Momios	1.451	0.98	Razón de Momios	1.616	2.122
significancia	0.88	0.995	significancia	0.338	0.279
ic 95%	0.012-182.756	0.002-432.922	ic 95%	0.605-4.316	0.543-8.291
chi cuadrada	1.566	0.16	chi cuadrada	2.548	1.396

Razón de momios para vitaminas

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Vitamina C (mg)			Vitamina A (µg)		
Razón de Momios	0.998	1	Razón de Momios	0.998	1
significancia	0.388	0.979	significancia	0.393	0.974
ic 95%	0.993-1.003	0.995-1.005	ic 95%	0.993-1.003	0.995-1.005
chi cuadrada	2.303	0.161	chi cuadrada	2.288	0.161
Vitamina D (µg)			Vitamina E (mg)		
Razón de Momios	0.958	0.982	Razón de Momios	0.856	1.017
significancia	0.31	0.664	significancia	0.242	0.909
ic 95%	0.882-1.041	0.907-1.064	ic 95%	0.659-1.111	0.757-1.368
chi cuadrada	2.756	0.363	chi cuadrada	3.005	0.173
Vitamina K (µg)			Tiamina B1 (mg)		
Razón de Momios	0.999	1.002	Razón de Momios	9.399	11.269
significancia	0.79	0.325	significancia	0.059	0.067
ic 95%	0.994-1.005	0.998-1.007	ic 95%	0.919-96.139	0.767-165.485
chi cuadrada	1.614	1.213	chi cuadrada	7.245	4.182
Riboflavina B2 (mg)			Niacina B3 (mg)		
Razón de Momios	1.079	0.333	Razón de Momios	1.046	0.957
significancia	0.879	0.117	significancia	0.646	0.654
ic 95%	0.407-2.861	0.084-1.320	ic 95%	0.864-1.266	0.790-1.159
chi cuadrada	1.566	3.163	chi cuadrada	1.754	0.362
Piridoxina B6 (mg)			ácido fólico (µg)		
Razón de Momios	0.975	3.488	Razón de Momios	1.002	1.004
significancia	0.976	0.151	significancia	0.145	0.051
ic 95%	0.182-5.224	0.634-19.182	ic 95%	0.999-1.004	1.000-1.007
chi cuadrada	1.544	2.509	chi cuadrada	4.057	5.759
ácido pantoténico (mg)			Cianocobalamina B12 (µg)		
Razón de Momios	0.81	0.881	Razón de Momios	0.926	0.483
significancia	0.396	0.643	significancia	0.705	0.036
ic 95%	0.499-1.317	0.515-1.505	ic 95%	0.623-1.378	0.245-0.953
chi cuadrada	2.267	0.377	chi cuadrada	1.687	6.796

Razón de momios para minerales

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Ca (mg)			P (mg)		
Razón de Momios	1	0.998	Razón de Momios	1.001	0.999
significancia	0.941	0.1	significancia	0.532	0.386
ic 95%	0.998-1.002	0.996-1.000	ic 95%	0.999-1.003	0.997-1.001
chi cuadrada	1.548	3.791	chi cuadrada	1.939	0.95
Fe (mg)			Mg (mg)		
Razón de Momios	1.235	1.502	Razón de Momios	1.003	1.003
significancia	0.074	0.014	significancia	0.273	0.348
ic 95%	0.980-1.558	1.084-2.081	ic 95%	0.998-1.008	0.997-1.009
chi cuadrada	5.417	8.154	chi cuadrada	2.785	1.062
Na (mg)			K (mg)		
Razón de Momios	1	1.001	Razón de Momios	1	1
significancia	0.774	0.289	significancia	0.689	0.27
ic 95%	0.999-1.001	0.999-1.002	ic 95%	1.000-1.001	1.000-1.001
chi cuadrada	1.626	1.708	chi cuadrada	1.708	1.421
Zn (mg)			Cu (mg)		
Razón de Momios	1.318	0.896	Razón de Momios	4.105	8.582
significancia	0.133	0.583	significancia	0.072	0.65
ic 95%	0.919-1.890	0.605-1.327	ic 95%	0.883-19.088	0.874-84.310
chi cuadrada	4.299	0.465	chi cuadrada	6.063	5.1
Se (µg)			Mn (mg)		
Razón de Momios	1.017	1.008	Razón de Momios	1.336	1.531
significancia	0.246	0.678	significancia	0.313	0.226
ic 95%	0.988-1.046	0.971-1.047	ic 95%	0.761-2.347	0.768-3.054
chi cuadrada	2.968	0.333	chi cuadrada	2.605	1.672
F (µg)					
Razón de Momios	0.995	1.001			
significancia	0.209	0.735			
ic 95%	0.987-1.003	0.996-1.006			
chi cuadrada	3.537	0.213			

Razón de momios para Hidratos de Carbono

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Fructosa (g)			Galactosa (g)		
Razón de Momios	0.95	1.032	Razón de Momios	0.043	5.436
significancia	0.18	0.31	significancia	0.204	0.453
ic 95%	0.881-1.024	0.971-1.095	ic 95%	0.000-5.530	0.066-451.028
chi cuadrada	3.749	1.239	chi cuadrada	3.386	0.728
Dextrosa (g)			Lactosa (g)		
Razón de Momios	0.952	1.077	Razón de Momios	1.162	1.271
significancia	0.308	0.122	significancia	0.485	0.317
ic 95%	0.867-1.046	0.981-1.182	ic 95%	0.762-1.773	0.794-2.034
chi cuadrada	2.664	2.834	chi cuadrada	2.198	1.737
Maltosa (g)			Sucrosa (g)		
Razón de Momios	2.772	3.517	Razón de Momios	0.973	0.93
significancia	0.157	0.125	significancia	0.364	0.079
ic 95%	0.676-11.372	0.705-17.541	ic 95%	0.917-1.032	0.857-1.008
chi cuadrada	4.125	2.756	chi cuadrada	2.389	3.774

Razón de momios para fitosteroles/tocoferoles

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Fitosteroles (mg)			Alfa caroteno (µg)		
Razón de Momios	1.001	1.024	Razón de Momios	1	1
significancia	0.96	0.171	significancia	0.445	0.546
ic 95%	0.974-1.028	0.990-1.058	ic 95%	0.999-1.000	1.000-1.001
chi cuadrada	1.546	2.839	chi cuadrada	2.146	0.52
Beta caroteno (µg)			Licopeno (µg)		
Razón de Momios	1	1	Razón de Momios	1	0.999
significancia	0.128	0.702	significancia	0.977	0.511
ic 95%	1.000-1.000	1.000-1.000	ic 95%	0.999-1.001	0.997-1.001
chi cuadrada	4.033	0.305	chi cuadrada	1.544	0.69
Gamma tocoferol (mg)			Delta tocoferol (mg)		
Razón de Momios	1.625	1.458	Razón de Momios	4.199	2.012
significancia	0.096	0.234	significancia	0.172	0.546
ic 95%	0.918-2.878	0.784-2.711	ic 95%	0.535-32.932	0.209-19.411
chi cuadrada	5.372	1.688	chi cuadrada	3.954	0.529

Razón de momios para grupo de alimentos

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Carnes			Grasa		
Razón de Momios	0.998	0.991	Razón de Momios	0.98	1
significancia	0.644	0.152	significancia	0.089	0.963
ic 95%	0.987-1.008	0.978-1.003	ic 95%	0.958-1.003	0.979-1.020
chi cuadrada	1.758	2.444	chi cuadrada	4.777	0.162
Cereal			Verduras		
Razón de Momios	1.001	0.998	Razón de Momios	0.999	1.002
significancia	0.845	0.694	significancia	0.839	0.538
ic 95%	0.995-1.007	0.990-1.007	ic 95%	0.993-1.006	0.996-1.007
chi cuadrada	1.581	0.32	chi cuadrada	1.584	0.538
Frutas			Lácteos		
Razón de Momios	0.999	1	Razón de Momios	0.999	0.995
significancia	0.247	0.847	significancia	0.323	0.05
ic 95%	0.997-1.001	0.997-1.002	ic 95%	0.996-1.001	0.990-1.000
chi cuadrada	2.938	0.198	chi cuadrada	2.558	6.251
Leguminosas			Azúcares		
Razón de Momios	1.008	1.013	Razón de Momios	0.997	1
significancia	0.123	0.088	significancia	0.198	0.845
ic 95%	0.998-1.019	0.998-1.029	ic 95%	0.993-1.001	0.997-1.003
chi cuadrada	4.487	4.144	chi cuadrada	3.676	0.198

Razón de momios para marcadores séricos

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Estradiol (pg/mL)			Prolactina (ng/mL)		
Razón de Momios	1.003	1.001	Razón de Momios	0.936	0.929
significancia	0.28	0.872	significancia	0.103	0.158
ic 95%	0.998-1.009	0.993-1.009	ic 95%	0.864-1.013	0.839-1.029
chi cuadrada	4.311	0.239	chi cuadrada	5.342	2.575
FSH (mUI/mL)			LH (mUI/mL)		
Razón de Momios	1	0.99	Razón de Momios	0.995	0.98
significancia	0.988	0.456	significancia	0.797	0.425
ic 95%	0.983-1.017	0.964-1.017	ic 95%	0.960-1.032	0.931-1.030
chi cuadrada	2.04	0.736	chi cuadrada	2.106	0.836
Progesterona (ng/mL)			Colesterol sérico (mg/dL)		
Razón de Momios	1.04	0.997	Razón de Momios	0.998	1.006
significancia	0.574	0.973	significancia	0.855	0.52
ic 95%	0.908-1.190	0.848-1.172	ic 95%	0.982-1.015	0.988-1.024
chi cuadrada	2.713	0.217	chi cuadrada	1.497	0.58
Triglicéridos (mg/dL)					
Razón de Momios	0.999	0.999			
significancia	0.699	0.82			
ic 95%	0.992-1.005	0.992-1.006			
chi cuadrada	2.932	0.695			

Razón de momios para composición corporal

	MF	Ca de Mama		MF	Ca de Mama
Edad			Masa Corporal Libre de Grasa (kg)		
Razón de Momios	0.951	1.027	Razón de Momios	1.017	1.063
significancia	0.137	0.449	significancia	0.757	0.239
ic 95%	0.889-1.016	0.958-1.102	ic 95%	0.913-1.133	0.960-1.176
chi cuadrada	3.871	0.739	chi cuadrada	2.231	1.596
Masa grasa (kg)			Peso (kg)		
Razón de Momios	0.95	1.008	Razón de Momios	0.983	1.076
significancia	0.077	0.807	significancia	0.439	0.478
ic 95%	0.897-1.006	0.945-1.075	ic 95%	0.941-1.027	0.972-1.073
chi cuadrada	5.029	0.22	chi cuadrada	2.741	0.668
Masa grasa (%)			Cintura (cm)		
Razón de Momios	0.937	0.989	Razón de Momios	1.002	1.012
significancia	0.144	0.831	significancia	0.937	0.665
ic 95%	0.859-1.023	0.898-1.090	ic 95%	0.956-1.050	0.959-1.067
chi cuadrada	4.436	0.206	chi cuadrada	1.921	0.348
IMC			Índice c/e		
Razón de Momios	0.977	1.025	Razón de Momios	3.024	3.024
significancia	0.649	0.646	significancia	0.753	0.787
ic 95%	0.882-1.081	0.924-1.136	ic 95%	0.003-2995.047	0.001-9235.820
chi cuadrada	2.345	0.37	chi cuadrada	2.014	0.233