



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA

RELACIÓN ENTRE LA INGESTIÓN DE CAROTENOIDES
DIETARIOS Y LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN HUMANA

PRESENTA

MARIANELA ALEJANDRA TIZNADO PAREDES

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QRO. AGOSTO 2007

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciante no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:



Atribución — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante.



NoComercial — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).



SinDerivadas — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES
MAESTRÍA EN NUTRICIÓN HUMANA**

**RELACIÓN ENTRE LA INGESTIÓN DE CAROTENOIDES
DIETARIOS Y LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS EN NUTRICIÓN HUMANA

Presenta

MARIANELA ALEJANDRA TIZNADO PAREDES

Dirigido por

DRA. TERESA GARCÍA GASCA

SINODALES

DRA. TERESA GARCÍA GASCA

Presidente


Firma

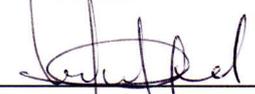
DR. RUBÉN ROMERO MÁRQUEZ

Secretario


Firma

MTRA. BEATRIZ RANGEL PENICHE

Vocal


Firma

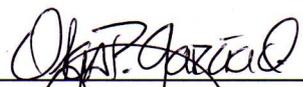
DRA. HILDA ROMERO ZEPEDA

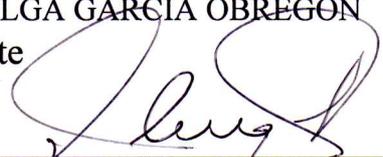
Suplente

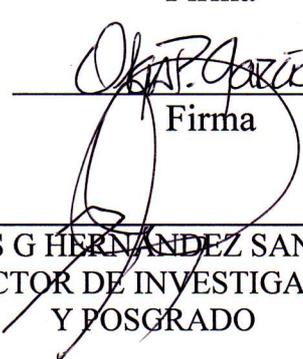
Firma

DRA. OLGA GARCÍA OBREGÓN

Suplente


Firma


BIÓL. JAIME ÁNGELES ÁNGELES
DIRECTOR DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS NATURALES


DR. LUIS G. HERNÁNDEZ SANDOVAL
DIRECTOR DE INVESTIGACIÓN
Y POSGRADO

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Agosto 2007
México

**EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DELEGACIÓN
QUERÉTARO Y 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**

RESUMEN

Casi 25 millones de personas en el mundo padecen de cáncer y se calcula que para el 2020 habrá 30 millones. El cáncer de mama (CaMa) es el más frecuente a nivel mundial en la mujer, cada año su incidencia es de más de un millón de mujeres; en México mueren 133 personas de cada 1,000 por este tipo de cáncer en relación al total de defunciones por tumores malignos. Entre los factores de riesgo asociados al CaMa está una baja ingesta de antioxidantes, entre ellos los carotenoides. El objetivo del presente trabajo fue determinar la relación entre la ingesta de carotenoides dietarios y la incidencia de cáncer de mama en mujeres queretanas. Se reclutaron 92 mujeres entre 35 y 70 años de edad, derechohabientes del IMSS a las que se les practicó una mastografía de detección para determinar la presencia de lesiones. Las ingestiones de α -caroteno, β -caroteno, licopeno y luteína se determinaron mediante cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos y tablas del contenido de estos carotenoides en los alimentos considerados. Se encontró que el 14% de estas mujeres presentó CaMa, el 55% con lesión benigna y el 30% fueron mujeres sanas. El tipo de CaMa más común fue el ductal infiltrante (69%) y el tipo de lesión más común fue la mastopatía fibroquística (66%), ambos reportados como los más comunes en México y en el mundo. Se calculó la relación entre el riesgo de padecer CaMa con una alta ingestión de carotenoides y en ningún caso se encontró asociación (X^2 , IC 95%). Sin embargo, al calcular la razón de momios se encontraron valores por debajo de 1.0, principalmente para el licopeno (0.72), lo cual podría sugerir un papel protector. En cuanto a las lesiones benignas, el β -caroteno presentó la menor razón de momios (0.38), lo que sugiere una función protectora contra este tipo de lesiones, algunas de las cuales pueden malignizarse con el tiempo. Los resultados sugieren que el consumo de algunos carotenoides a través la dieta mexicana puede proteger contra CaMa sin embargo, es necesario aumentar el tamaño de muestra para definir adecuadamente su asociación.

Palabras clave: antioxidantes, carotenoides, cáncer de mama, lesiones benignas de mama

SUMMARY

Almost 25 million people in the world suffer from cancer and it is estimated that it will be 30 million in 2020. Breast cancer is the most frequent cancer affecting women worldwide. Each year the incidence is more than a million; in Mexico, 133 women of each 1,000 die because of this type of cancer. Among risk factors associated with breast cancer is the low intake of antioxidants, including carotenoids. The goal of the present work was to determine the relation between carotenoids intake from diet and breast cancer incidence in the women of Queretaro. A total of 92 women between 35 and 70 years old, with IMSS medical service were studied and, in order to determine the lesion level, a mastography was taken to each one. Intake of α -carotene, β -carotene, lycopene and lutein were determined through food intake frequency questionnaires and tables of carotenoids content. It was found that 14% of the women had breast cancer, 55% had benign lesions and 30% were healthy women. In accordance with epidemiological data, the most common type of breast cancer was the ductal infiltrating type (69%) and the most common benign lesion was fibroquistic mastopathy (66%). No association between carotenoids intake and risk of breast cancer was found (X^2 , CI 95%). However, values of odds ratio were lesser than 1.0 in all cases, mainly for lycopene (0.72), which suggest a protective role against breast cancer. A similar result was observed for benign lesions and β -carotene that presented the lowest odds ratio (0.38) suggesting a protective role against these lesions, that could become malignant over time. Our results suggest that intake of some carotenoids through Mexican diet could protect against breast cancer; however, it is necessary to increase the sample size in order to get a better definition of their association.

Key words: antioxidants, carotenoids, breast cancer, breast benign lesions.

"Cuando una persona desea realmente algo, el Universo entero conspira para que pueda realizar su sueño. Basta con aprender a escuchar los dictados del corazón y a descifrar un lenguaje que esta más allá de las palabras, el que muestra aquello que los ojos no pueden ver."

Paulo Coelho

*A mis padres, Everardo y Gladys por saber orientar mi vida con dedicación,
amor, cariño y permitir que haya podido llegar hasta este momento,
pese a la gran distancia. Gracias por contribuir a mi educación y formación
y lo más importante que hayan confiado en mi en esta etapa
con el apoyo incondicional de todo momento,
para lograr lo que hoy puedo dedicarles.*

AGRADECIMIENTOS

A Dios, mis infinitas gracias por guiar mi camino, por permanecer a mi lado en las dificultades y mostrarme siempre una luz. Gracias por todas las bendiciones que me has regalado.

A mi directora Tere, mi más profundo agradecimiento por guiarme en este trabajo, por aquellas largas horas que tuvimos que pasar en él. Gracias por toda tu enseñanza, tu ejemplo como docente e investigador que también han sido una guía, por todo tu apoyo y confianza que depositaste en mi y por sobre todo gracias por permitirme que te pueda considerar una amiga.

A Carlitos, a quien le agradezco que sea parte importante de mi vida, que ha estado compartiendo mis triunfos y derrotas... Gracias por todo tu apoyo en este proceso de mis estudios, en el cual también fueron muchas horas en las que me acompañaste. Gracias por ser mi fortaleza en mis alegrías y mis tristezas y ser con quien compartiré los días de mi vida.

A mis sinodales Mtra. Beti, Dr. Rubén, Dra. Hilda, Dra. Olga por su valiosa colaboración, tanto en el desarrollo de este proyecto, como por sus valiosas correcciones del presente trabajo.

A todos mis profesores de la maestría, les agradezco toda su enseñanza científica y toda la dedicación hacia nosotros como alumnos.

Al personal del IMSS, Dr. Eduardo López Chinas, Dra. Rosa Elena Arévalo, Dr. Marco Antonio Ángeles, Dra. María Eugenia Ornelas, TS. Beatriz Figueroa, Quim. Noemí Ugalde y Quim. Mónica Carrillo por su valiosa colaboración y dedicación en este trabajo

A mis compañeros y amigos del laboratorio, Paloma, Josué, Moy, Pablo, Lore, Gaby, Ana, Marco, Perla, Chela, Tania, por los gratos momentos que vivíamos, haciendo más liviano nuestro trabajo. Gracias por compartir conmigo, mis momentos de tristezas y alegrías. Me llevo uno de los valores más preciados del ser humano que es la amistad que ustedes me han dado.

A Chayito, nuestra laboratorista, por su genial humor y siempre dispuesta a escuchar cuando algo nos ocurría. Gracias por tu amistad.

A Lidia, con quien pasamos largas horas en el desarrollo de este proyecto. Gracias por darme tu amistad.

A Anita Ramírez, que llegaste un verano al laboratorio, y te agradezco profundamente todo lo que me apoyaste en mi trabajo. Gracias por ser tan linda persona y por tener el privilegio de llamarme tu amiga.

A mis compañeras de maestría de mi generación, Anabel, Paty, Nancy, Maltie, Gaby, Alma, Luzma, Cristina, Laura R, Laura B, Lorena, porque son maravillosas personas que conocí y de quienes aprendí siempre algo. Gracias porque compartimos agradables momentos y pude hacer con ustedes una bonita amistad.

Al Consejo de Ciencia y Tecnología de Querétaro (CONCYTEQ) por el apoyo económico y la beca otorgados para hacer posible este proyecto.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
RESUMEN	i
SUMMARY	ii
DEDICATORIAS	iv
AGRADECIMIENTOS	v
ÍNDICE GENERAL	vii
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	3
2.1 Cáncer	3
2.1.1 Definición	3
2.1.2 Epidemiología del cáncer de mama	4
2.1.3 Patología de la mama	5
2.1.3.1 Lesión benigna de mama	5
2.1.3.2 Cáncer de mama	10
2.1.3.2.1 Factores de riesgo para cáncer de mama	14
2.2 Alimentos funcionales y cáncer	16
2.2.1 Definición	16
2.2.2 Quimioprevención	18
2.2.2.1 Balance antioxidantes/estrés oxidativo	18
2.2.2.2 Defensa antioxidante	20
2.3 Carotenoides	24
2.3.1 Definición	24
2.3.2 Actividad antioxidante de carotenoides	26
2.3.3 Carotenoides y cáncer	27

3. JUSTIFICACIÓN	30
4. HIPÓTESIS	31
5. OBJETIVO GENERAL	31
6. OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
7. MATERIALES Y MÉTODOS	32
7.1 Tipo de estudio	32
7.2 Participantes y tamaño de la muestra	32
7.3 Recolección de la información	33
7.4 Análisis estadístico	34
8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	35
8.1 Descripción de la población en estudio	35
8.2 Ingestión de carotenoides por la población estudiada	42
8.3 Análisis del riesgo de la ingestión de carotenoides y CaMa	48
9. CONCLUSIONES	53
10. REFERENCIAS	55
ANEXOS	61

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Pág
1. Tipo de lesiones benignas y riesgo de desarrollar carcinoma	9
2. Principales componentes funcionales en los alimentos	17
3. Antioxidantes endógenos y exógenos presentes en el organismo	23
4. Clasificación de diagnósticos por grado de lesión	36
5. Análisis del riesgo de la ingestión de carotenoides y CaMa	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Pág
1. Cifras de mortalidad por cáncer en México	6
2. Anatomía de la mama	7
3. División de la mama en cuatro cuadrantes	12
4. Mecanismo de acción de las vitaminas E y C en la inactivación de radicales libres	21
5. Clasificación general de los carotenoides y ejemplos de algunos de ellos	25
6. Distribución de casos y lesiones por grupo de edad	37
7. Distribución del tipo de lesión dentro de cada grupo de edad	38
8. Distribución de los tipos de cáncer diagnosticados en las pacientes	39
9. Distribución de los tipos de lesión benigna diagnosticados en las pacientes	41
10. Análisis de la ingestión de α -caroteno por la población en estudio	44
11. Análisis de la ingestión de β -caroteno por la población en estudio	45
12. Análisis de la ingestión de licopeno por la población en estudio	46
13. Análisis de la ingestión de luteína por la población en estudio	47
14. Análisis de la ingesta de carotenoides totales por la población en estudio	49

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer es un padecimiento crónico que ha incrementado de forma importante en las últimas décadas y se considera un problema de salud pública al que se le atribuye un gran número de muertes en el mundo. El cáncer de mama (CaMa) es una de las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia en la mujer y ha aumentado tanto en países desarrollados, como en los que están en vías de desarrollo (Lombardía *et al.*, 2002). En Canadá, por ejemplo, el CaMa es el tipo de cáncer más común en las mujeres, representando un 30% de todos los tipos de cáncer (Nkondjock y Ghadirian, 2004). En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias, cada año se diagnostican 11,000 pacientes con CaMa y cada año mueren más de 4,000 mujeres, un fallecimiento cada dos horas por este mal (Cárdenas y Sandoval, 2006). La mortalidad por tumores malignos en mujeres entre 30 y 64 años de edad corresponde al 24.8% y el 13.5% de las defunciones por cáncer en mujeres corresponden al del cuello del útero y 13.3% corresponde al de mama (INEGI, 2004;2005).

El CaMa es de origen multifactorial, entre los que se pueden mencionar la edad, antecedentes familiares, origen étnico, sobrepeso, menarquia temprana, nuliparidad y excesivo consumo de alcohol (Moorman y Terry, 2004). Adicionalmente, la dieta juega un papel importante en la prevención y desarrollo de enfermedades crónicas como el cáncer. Entre los compuestos quimiopreventivos más importantes se encuentran aquellos que presentan actividad antioxidante. La actividad antioxidante de los pigmentos carotenoides depende de una serie de factores, como su estructura química, su concentración, la presión parcial de oxígeno o su interacción con otros antioxidantes como vitaminas C y E (Meléndez-Martínez *et al.*, 2004a). El papel de los carotenoides como quimioprotectores contra cáncer de mama se ha estudiado por diferentes investigadores. Se ha encontrado que el riesgo de CaMa es dos veces mayor en personas que tienen concentraciones bajas de β -caroteno en sangre respecto a las que tienen mayores niveles (Toniolo *et al.*, 2001). Se ha sugerido en estudios *in vitro*, que el licopeno puede reducir el CaMa, ya que puede inhibir la proliferación de este tipo de células (Sesso *et al.*, 2005). Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociación entre el consumo de licopeno dietario y el riesgo de CaMa (Wane y Cecile, 2006). Por el contrario, a los carotenoides también se les ha atribuido

actividad prooxidante dependiente de la concentración de éstos, de la tensión de oxígeno y de la interacción con otros nutrimentos en el medio donde actúan, induciendo daño celular y finalmente a una transformación neoplásica (Palozza, 1998; McCullough y Giovannucci, 2004)

Debido a que la información disponible sobre el papel que juegan los carotenoides en CaMa es controversial y a la escasez de estudios en poblaciones latinas, el objetivo del presente trabajo fue determinar si la ingestión de carotenoides en mujeres queretanas guarda relación con la incidencia de CaMa.

2. ANTECEDENTES

2.1. CÁNCER

2.1.1 Definición

El cáncer es un trastorno de los mecanismos que controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte de las células de los organismos pluricelulares. Todas las células deben ajustarse a un tiempo de vida finito, por lo que sus procesos de crecimiento y división deben estar muy controlados. En una célula eucariota debe existir una perfecta coordinación entre los procesos de proliferación y diferenciación y las células cancerosas pierden la capacidad de diferenciarse y proliferan sin medida, iniciando un proceso neoplásico (tumoral), el cual puede ser o no maligno. El desarrollo de un cáncer involucra daño al ADN que, al no ser reparado, se convierte en una lesión genética irreversible y heredable a lo que se llama mutación (Torroella y Villa, 1998; Ponder, 2001).

El proceso mediante el cual se origina un tumor maligno a partir de una célula que alteró sus controles de proliferación, diferenciación o ambos (proceso llamado carcinogénesis), es un proceso complejo que transcurre a lo largo del tiempo y a través de diferentes etapas: iniciación, promoción, progresión (Torroela y Villa, 1998)

La iniciación involucra la formación de células preneoplásicas mutadas, producidas por un efecto genotóxico. La formación de las células iniciadas preneoplásicas es un proceso irreversible, sin embargo, la célula no está necesariamente destinada a la malignización (Klauning y Kamendulis, 2004). Los agentes iniciadores son, por definición, compuestos genotóxicos, es decir, compuestos que pueden interactuar con el ADN y dañarlo (Torroela y Villa, 1998).

En la 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. Las células “promovidas” que constituyen el clon tumoral siguen siendo todavía benignas es decir, que todavía se trata de una neoplasia benigna. Los eventos de este estado requieren de la presencia

continúa del estímulo promotor y es un proceso reversible (Barret, 1993; Torroela y Villa, 1998; Klauning y Kamendulis, 2004). Ejemplos de agentes promotores son los esteroides y, en la dieta, sustancias como las grasas. Existen compuestos químicos y mezclas complejas de éstos que ejercen simultáneamente acciones iniciadoras y promotoras como por ejemplo el humo del cigarrillo (Torroela y Villa, 1998).

Finalmente la progresión, como tercera etapa, 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 aberradas genéticamente 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. Reconocen allí determinados tejidos, atraviesan los vasos y la nueva membrana basal y colonizan el 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 (Torroela y Villa, 1998).

2.1.2 Epidemiología del CaMa

Actualmente el cáncer presenta altas cifras de morbi-mortalidad mundial. Existen 24.6 millones de personas con cáncer en el mundo y se calcula que para el 2020 habrá 30 millones. Esta situación ocurre en países desarrollados, en donde el cáncer es la segunda causa de muerte, después de las enfermedades cardiovasculares. Los datos epidemiológicos indican que esta tendencia empieza a observarse también en el mundo menos desarrollado, particularmente en los países “de transición” o de medianos ingresos de Latinoamérica y Asia. Más de la mitad de los casos se producen ya en estos países (OMS, 2005). El CaMa es el tipo de cáncer más frecuente en la mujer en el mundo (23% de todos los tipos de cáncer) y cada año la incidencia es de más de un millón de mujeres (Parkin *et al.*, 2005).

En México, dentro de los tumores malignos que afectan a ambos sexos, destacan

los de pulmón, tráquea y bronquios, que tienen mayor incidencia en los hombres. A pesar de que se ha visto un incremento de éstos en las mujeres, son los de tipo ginecológico los que más defunciones causan. De cada 1,000 defunciones por cáncer, 133 se deben al de mama, después del de cuello uterino con 135 casos (Figura 1) (INEGI, 2004).

De acuerdo a los datos del IMSS para el 2004, en Querétaro la incidencia de tumores malignos en la población general fue del 2.4% y de éstos el 24% correspondió a CaMa mientras que la prevalencia fue de 29.7%. Considerando únicamente mujeres, las lesiones benignas de mama tuvieron una incidencia de 3.3% y la de tumores malignos fue de 2.6%. De éstos, el CaMa ocupó el 36% presentándose el 74% de los casos en adolescentes y adultos jóvenes maduros. Por su parte, la prevalencia de lesiones benignas fue de 2.9%, la de tumores malignos fue del 6.8% y de éstos el 43.5% correspondió a CaMa. (<http://www.imss.gob.mx>).

2.1.3 Patología de la mama

La glándula mamaria se compone de varios racimos de lóbulos y lobulillos conectados mediante conductos delgados, los cuáles están inmersos en el tejido adiposo y tejido conjuntivo que, junto con el tejido linfático, forman el seno (Figura 2). En estos conductos es donde se desarrolla el cáncer de mama ductal, el cual es el tipo de cáncer más común en las mujeres. El otro tipo de cáncer de mama es el carcinoma lobular (IMSS, 2004).

2.1.3.1 Lesión benigna de mama

La mayoría de los tumores que se producen en la mama son benignos, no cancerosos. La patología benigna de la mama es importante porque es más común que el cáncer y su conocimiento permite establecer el diagnóstico diferencial. La enfermedad benigna de la mama 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

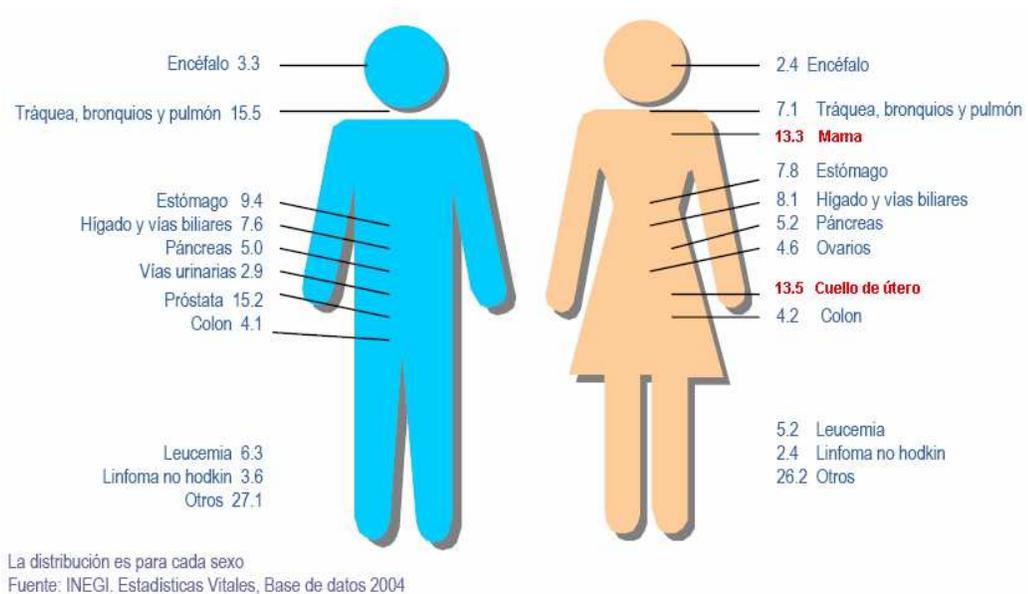


Figura 1. Cifras de mortalidad por cáncer en México (INEGI, 2004)

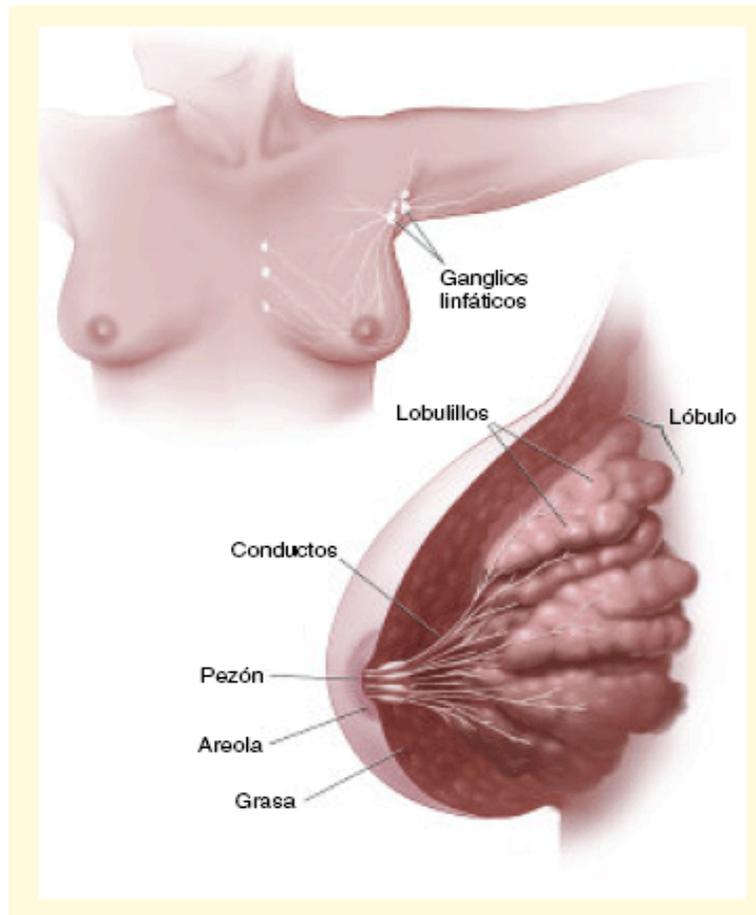


Figura 2. Anatomía de la mamaria. La vista de frente muestra los ganglios linfáticos alrededor de la axila. En el corte longitudinal se observan las partes que conforman la mama, en el que se muestran los lóbulos, lobulillos y conductos (AHRQ, 2005).

presentar CaMa, siempre y cuando no tengan fuertes antecedentes familiares. Sin embargo, ocurre lo contrario en los de tipo proliferativo, porque estas lesiones indican un aumento en el riesgo de presentar CaMa en el futuro, aunque los antecedentes familiares sean negativos para tal cáncer (Hartmann *et al*, 2005). La patología benigna de la mama se divide en dos tipos (<http://scgd3murcia.iespana.es>):

- Procesos tumorales benignos: Mastopatía, quistes, adenomatosis y adenosis esclerosante, fibroadenoma, fibroadenoma gigante (T. phylodes), fibroadenolipoma, papiloma intraductal, papiloma intraquistico, papilomatosis, lipoma, hemangiomas, linfangiomas, neurofibroma subcutaneo.
- Procesos no tumorales: Mastitis aguda, mastitis crónica, tuberculosis, actinomicosis, hematoma, necrosis grasa, alteraciones de la piel.

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 (Lombardía *et al.*, 2002). El tamaño de las calcificaciones es importante, ya que cuando tienen un tamaño menor a 0.5 mm (microcalcificaciones) indican benignidad. Por el contrario, las de mayor tamaño indican malignidad. De igual forma, la distribución de estas calcificaciones cobra importancia, puesto que aquellas que se encuentran difusas y redondeadas tienden a ser benignas, mientras que las que se agrupan y morfológicamente son especuladas, son tendientes a ser malignas (<http://scgd3murcia.iespana.es>). La Tabla 1 muestra algunos tipos de lesión benigna y sus riesgos de desarrollar carcinoma.

En algunas ocasiones, los quistes, que suelen ser benignos, se rompen, originando inflamación crónica y fibrosis. La fibrosis no aumenta el riesgo de desarrollar un tumor y no requiere de un tratamiento especial. La presencia de uno o más quistes no favorece la 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).

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	Papiloma		

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

Hartmann y colaboradores (2005) realizaron un estudio sobre el riesgo de desarrollar CaMa 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 sin atipia (29.6% de las mujeres), e hiperplasia atípica (3.7%). Durante el seguimiento, se desarrollaron 707 casos de cáncer mamario. El riesgo relativo global (RR) para cáncer fue de 1.56 y este aumento del riesgo persistió por al menos 25 años después de la biopsia inicial. Las mujeres con hiperplasia con atipia 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). Lo fuerte de una historia familiar de cáncer de mama, disponible en 4808 participantes, se encontró como el riesgo independiente más significativo de los hallazgos histológicos. Para las mujeres sin historia familiar conocida, el riesgo global fue de 1.18, las mujeres con débil historia familiar tuvieron un RR de 1.43 y aquellas con una fuerte historia familiar tuvieron un RR de 1.93. Aunque no se encontraron interacciones significantes para historia familiar, la edad y los cambios histológicos, las mujeres con lesiones no proliferativas y débil o inexistente historia familiar no tenían esencialmente un aumento del riesgo RR 1.12 y 0.89, respectivamente. En este estudio se reportó que las mujeres con atipia eran mayores de edad (edad promedio, 57.8 años) que aquellas con hallazgos no proliferativos (edad promedio, 49.9 años) ($p < 0.001$). Para las mujeres con atipia, los RRs fueron: 6.99 si se desarrollaba antes de los 45 años de edad, 5.02 si se desarrollaba entre los 45 y 55, y 3.37 si se desarrollaba después de los 55 años.

2.1.3.2 Cáncer de mama

Dentro de los tumores malignos, existen varios tipos en función del lugar de la mama donde se produzca el crecimiento anormal de las células y según su estadio. Los tumores pueden ser localizados o haberse extendido a través de los vasos sanguíneos o mediante los vasos linfáticos y haber dado lugar a metástasis es decir, haberse propagado a un órgano distante al cáncer primario (<http://elmundosalud.elmundo.es>). Anatómicamente la mama se divide en cuatro cuadrantes: cuadrante inferior izquierdo y derecho y cuadrante superior izquierdo y derecho (Figura 3) (<http://www.iqb.es>). Si la lesión mamaria está

ubicada en el cuadrante superior externo, donde hay más tejido mamario, es de mayor riesgo ya que se encuentra más cerca de los vasos linfáticos de la axila (IMSS, 2004).

La placa fibrosa se manifiesta en el estudio mastográfico o mastografía como una densidad focal asimétrica de márgenes mal definidos (Lombardía *et al.*, 2002). La mastografía es actualmente la mejor herramienta para la detección temprana del cáncer de mama, con una efectividad en la reducción de la mortalidad de 35% en mujeres de 50 a 69 años (IMSS, 2004). El CaMa se ha dividido en dos categorías: carcinoma *in situ* (no infiltrante) y carcinoma infiltrante. El carcinoma *in situ* es una población maligna de células sin capacidad de atravesar la membrana basal y que, por tanto, son incapaces de producir metástasis. El carcinoma, tanto el no infiltrante como el infiltrante, puede ser ductal o lobulillar (Lombardía *et al.*, 2002).

El carcinoma ductal *in situ* consiste en la proliferación maligna de células que crecen dentro de la estructura epitelial mamaria. No hay invasión de la membrana basal y tampoco infiltración del cáncer (Mallon *et al.*, 2000). Su presencia representa un factor de riesgo de desarrollar carcinoma invasor de hasta el 50%, principalmente en la misma mama y en el mismo cuadrante (IMSS, 2004). El carcinoma ductal infiltrante es un tumor epitelial maligno e invasivo. Suele presentar gran cantidad de tejido fibroso, dando al tumor una consistencia dura (Lombardía *et al.*, 2002). Es el cáncer de mama más común (ACS, 2007) y es responsable de aproximadamente el 80% de todos los casos de cáncer del seno (NCCN, 2005). La mayoría tienen las características típicas de los adenocarcinomas bien diferenciados o pobremente diferenciados (Mallon *et al.*, 2000).

El carcinoma lobulillar *in situ* es una proliferación neoplásica de células epiteliales en la unidad lobular del ducto terminal, con características morfológicas específicas (Mallon *et al.*, 2000). Las células epiteliales se expanden del acino individual de la unidad lobular, distorsionando el conducto terminal y el lobulillo, aunque los lobulillos afectados siguen siendo reconocibles. El carcinoma lobulillar infiltrante suele ser multicéntrico dentro de la misma mama, a menudo se presenta un patrón infiltrante difuso (patrón histológico en fila india) y metastatiza con más frecuencia que otros tipos histológicos (Lombardía *et al.*, 2002).

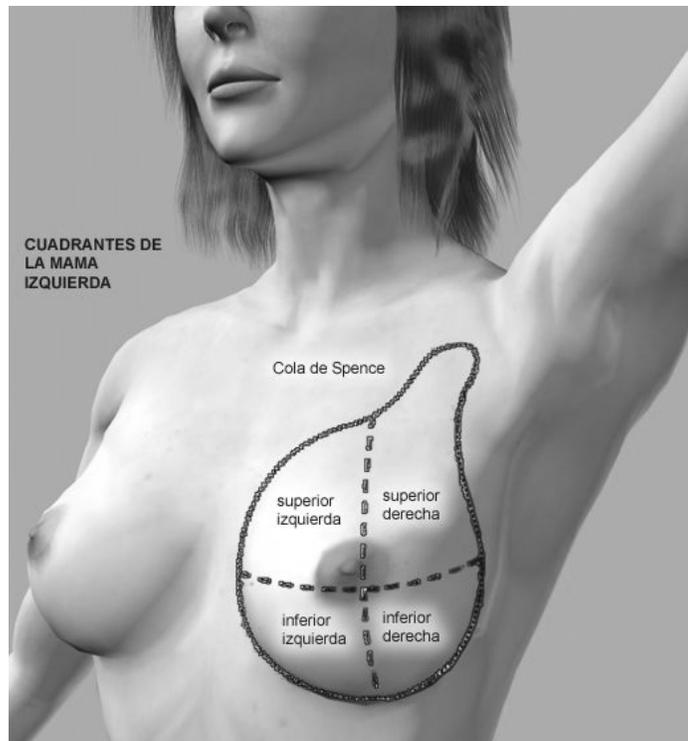


Figura 3. División de la mama en cuatro cuadrantes (<http://www.iqb.es>).

El cáncer tiene un pronóstico y tratamiento distinto en función de la etapa de desarrollo en que se encuentre y de los factores de riesgo que tenga la mujer. El resultado del estudio de mastografía diagnóstica en México debe reportarse de acuerdo a la clasificación de BIRADS (Sistema de Información Radiológica para la Imagen de la Mama, por sus siglas en inglés) (NOM, 2002). La clasificación de BIRADS 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). La clasificación por BIRADS es la siguiente (IMSS, 2004):

BIRADS 0. Estudio no concluyente, requiere estudios de imagen adicionales (proyecciones adicionales, ampliaciones, vistas especiales). Siempre que sea posible la mastografía debe compararse con estudios previos.

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, hamartomas, 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, por lo que debe tener evaluación posterior.

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

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

2.1.3.2.1 Factores de riesgo para CaMa

- **Edad:** Es el factor de riesgo más importante. El 80% de todos los casos ocurre en mujeres mayores de 50 años (Moorman y Terry, 2004).
- **Antecedentes familiares:** La neoplasia aparece en una paciente con uno o más familiares de primer o segundo grado (abuelas, tías, madre) (Moorman y Terry, 2004).
- **Origen étnico y nivel económico:** Se ha visto en estudios de poblaciones, que en un mismo hábitat, las mujeres de raza blanca tienen mayor riesgo que las negras y que mujeres con nivel socioeconómico alto tienen mayor riesgo, aunque la tasa de mortalidad es inferior (Moorman y Terry, 2004). Dentro de cada país, las zonas urbanas tienen mayor incidencia y mortalidad por CaMa que en las zonas rurales. En los Estados Unidos, donde conviven mujeres de distintas etnias, se ha observado que la mayor incidencia la presentan las mujeres de raza blanca, con menor frecuencia en mujeres de raza negra y es menor aún entre las hispanas o las de origen asiático. Los estudios en poblaciones emigrantes ponen de manifiesto que las tasas de incidencia y mortalidad se incrementan paulatinamente para alejarse de las del país de origen, acercándose a las del país receptor, lo que hace suponer que los factores ambientales desempeñan un papel importante en la génesis de esta enfermedad (Zamora *et al.*, 2001).
- **Menarquia temprana y/o retraso de la menopausia:** Se explica por una actividad ovárica más prolongada en estas mujeres, ya que los niveles de estrógenos permanecen altos por más tiempo (Moorman y Terry, 2004).
- **Nuliparidad:** Se explica porque los niveles de estrógenos han permanecido siempre altos en la sangre a lo largo del período fértil de la mujer (Moorman y Terry, 2004).
- **Excesivo consumo de alcohol:** Estudios señalan que el exceso de alcohol tiene asociación clara con el riesgo de padecer CaMa (Moorman y Terry, 2004).
- **Ubicación geográfica:** mujeres que viven especialmente en países desarrollados (Guía Técnica del IMSS 2004)
- **Enfermedad benigna previa:** se presenta como grupo de alto riesgo la hiperplasia atípica de la mama (Guía Técnica del IMSS 2004).
- **Exposición a radiaciones ionizantes:** puede presentarse entre la pubertad y la edad

reproductiva (Guía Técnica del IMSS 2004)

- **Terapia de reemplazo hormonal:** de alto riesgo por uso mayor a 10 años (Guía Técnica del IMSS 2004).
- **Dieta y sobrepeso:** Existen diversos factores relacionados con cambios en la nutrición y en el estilo de vida de sociedades modernas e industrializadas que pueden ser los responsables del desarrollo del CaMa. Se cree que los factores dietarios están relacionados con cerca del 30% de los cánceres en países desarrollados (Gerber *et al.*, 2003; McTiernan, 2003).

McTiernan (2003) menciona un estudio de cohorte realizado por otros autores de 495,477 mujeres, a las que dieron seguimiento por 16 años y se mostró que el riesgo de CaMa incrementó la mortalidad significativamente con la obesidad, comparado con mujeres con un índice de masa corporal menor a 25. Así también es conocido, que mujeres asiáticas, que comúnmente tienen una baja tasa de CaMa en sus países de origen, incrementan la incidencia de CaMa al trasladarse a los Estados Unidos, donde la tasa de CaMa es muy alta. No obstante, alrededor del 50% de las mujeres que desarrollan la enfermedad no tienen factores de riesgo identificables, aparte del hecho de ser mujeres y de envejecer. Cabe destacar que la presencia de sólo un factor de riesgo no es suficiente para que aparezca un tumor (Gerber *et al.*, 2003).

Por otro lado, se ha estudiado la relación entre el consumo de grasa y el riesgo de CaMa. De acuerdo al World Cancer Research Fund (WCRF) y el American Institute for Cancer Research (AICR) (1997), estudios realizados en países desarrollados como Estados Unidos, Finlandia y Canadá, en donde la ingestión de grasa es superior al 30% de la energía total, el incremento en la ingestión de grasa aumenta significativamente el riesgo de CaMa en mujeres pre y posmenopáusicas. Otros estudios no encontraron asociación entre el riesgo relativo de CaMa y la ingestión de grasa total o no encontraron evidencia de disminución del riesgo de CaMa, aún con ingestión de grasa tan bajas como 20% o menos de la energía total de la dieta. Actualmente no ha quedado claro el papel que juega el consumo y el tipo de grasa (grado de insaturaciones, colesterol, entre otros) y el riesgo de padecer CaMa. Se ha hipotetizado que el riesgo de CaMa aumenta con la ingestión de grasas por una modulación en los niveles de las hormonas sexuales (McCullough y Giovannucci, 2004).

De forma adicional, algunos estudios muestran que un consumo de frutas y verduras ricas en carotenoides, reduce el riesgo de enfermedades crónicas (El-Soheemy *et al.*, 2002). Algunos estudios muestran asociaciones inversas entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de padecer este tipo de cáncer, sugiriendo un importante potencial de los carotenoides como agentes protectores de CaMa, entre otros componentes como la fibra (Terry *et al.*, 2002).

2.2 ALIMENTOS FUNCIONALES Y CÁNCER

2.2.1 Definición

Aproximadamente en el año 400 a.C. Hipócrates, el padre de la medicina, decía: “*Que la alimentación sea nuestra primera medicina*” (Bourges *et al.*, 2005). Desde aquellos tiempos se ha considerado a la alimentación como elemento importante de una buena salud. Hasta hace poco, la ciencia de la nutrición ha maximizado la expectativa y calidad de vida, identificando ingredientes de alimentos que pueden ser agregados a una dieta equilibrada para mejorar la resistencia a enfermedades y para una mejor salud. El desarrollo de alimentos funcionales refleja esta postura entre dieta y salud (Alzamora *et al.*, 2005).

Se define como alimento funcional a cualquier alimento, en forma natural o procesada, que además de sus componentes nutricios contiene componentes adicionales que favorecen a la salud, la capacidad física y el estado mental de una persona. El calificativo funcional se refiere a la característica de un alimento, en virtud de sus componentes químicos y de los sistemas fisicoquímicos de su entorno, sin referencia a su valor nutrimental (Alvídrez-Morales *et al.*, 2002). Un alimento puede ser considerado como funcional si está demostrado que tiene uno o más efectos benéficos en alguna función específica del organismo, que tenga relevancia en mejorar el estado de salud y reducir el riesgo de enfermedades (Alzamora *et al.*, 2005). En la Tabla 2 se muestran algunos ejemplos de alimentos funcionales y los beneficios que se les han atribuido.

Tabla 2. Principales componentes funcionales en los alimentos.

Clase/componente	Ejemplo de alimento de origen	Beneficio potencial
Fibras dietéticas		
Fibra insoluble	Cáscara de trigo	Reduce el riesgo de cáncer de colon
Beta glucano	Avena	Reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular
Ácidos grasos		
Omega 3, ácido graso DHA	Aceite de pescado	Reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular y mejorar funciones mentales
Ácido linoléico	Quesos, productos cárnicos	Mejora la composición corporal, reduce el riesgo de ciertos tipos de cáncer
Flavonoides		
Catequinas	Té	Neutraliza radicales libres, reduce el riesgo de cáncer
Flavonas	Cítricos	Neutraliza radicales libres, reduce el riesgo de cáncer
Prebióticos/prebióticos		
Fructooligosacáridos	Achicoria, cebolla	Mejora la salud gastrointestinal
Lactobacilos	Yogurt	Mejora la salud gastrointestinal
Fitoestrógenos		
Isoflavonas	Alimentos con soya	Reduce los síntomas de la menopausia
Carotenoides		
Beta caroteno	Zanahoria	Neutraliza radicales libres que podrían dañar a las células
Luteína	Vegetales verdes	Contribuye a una visión sana
Licopeno	Jitomate	Reduce el riesgo de cáncer de próstata

(Alvírez-Morales *et al.*, 2002)

2.2.2 Quimioprevención

La quimioprevención del cáncer ha sido definida como el uso de agentes químicos o biológicos, sintéticos o naturales que suprimen, revierten o previenen la progresión carcinogénica (Tsao *et al.*, 2004). Algunos alimentos como verduras y frutas y componentes dietarios como fibra parecen ser protectores contra el cáncer, sin embargo, el excesivo consumo de grasas, energía y alcohol incrementan el riesgo (Greenwald y McDonald, 1997). Algunos factores que son considerados anticancerígenos son los fitoestrógenos, ácido linoleico, tocoferoles, carotenoides, entre otros. Los componentes de la dieta que pueden bloquear la mutagénesis; los antimutágenos, pueden ser clasificados en dos grupos, los bioantimutágenos y los desmutágenos (Kohlmeier *et al.*, 1995).

Los bioantimutágenos actúan a nivel de la replicación y reparación del ADN. Estos compuestos pueden inhibir la replicación de cadenas mutadas. En células con mutaciones, hacen que el proceso de reparación sea como en células normales, y aceleran la tasa de recombinación hebra-hebra, reduciendo el número de hebras mutadas (Kohlmeier *et al.*, 1995).

Los desmutágenos no afectan el material genético directamente. Incluyen todos los agentes que afectan la mutagenicidad por otros mecanismos que no sean reparación o replicación del ADN. Estos mecanismos incluyen la inducción de enzimas, la inactivación de mutágenos y el bloqueo de activación de mutágenos. Una de las funciones de los desmutágenos es la inactivación de radicales libres ya que actúan como antioxidantes, entre ellos están la vitamina E y C, los carotenoides, los flavonoides y los retinoides, entre otros (Kohlmeier *et al.*, 1995).

2.2.2.1 Balance antioxidantes/estrés oxidativo

Los organismos superiores, como el ser humano, no pueden existir sin el oxígeno, sin embargo, éste a su vez es peligroso para su existencia, es la gran paradoja del oxígeno. El peligro del oxígeno es inherente a su estructura; cada átomo de oxígeno tiene un electrón impar en su órbita externa, lo que le confiere la condición de radical libre y la molécula de oxígeno tiene dos electrones impares, es decir, es un birradical libre (Pérez, 2000).

El estrés oxidativo ha sido definido como un desbalance entre oxidantes y antioxidantes, a favor de los primeros, resultando un incremento en los niveles celulares de especies reactivas de oxígeno (ERO) (Klauning y Kamendulis, 2004). El término “especies reactivas de oxígeno” se refiere a radicales libres de oxígeno, como el oxígeno singulete, el radical hidroxilo y otros que no son radicales derivados del oxígeno como el peróxido de hidrógeno (Pérez, 2000).

Las ERO pueden ser producidas por fuentes endógenas, se forman en condiciones fisiológicas normales y ejercen importantes funciones. Como fuente endógena está la fosforilación oxidativa, que ocurre en la mitocondria. La mayoría del oxígeno consumido en la mitocondria es reducido a agua pero se estima que un 4-5% es convertido a ERO, como el superóxido (Seifried *et al.*, 2003, Klauning y Kamendulis, 2004). Otra fuente de ERO, localizada en el retículo endoplasmático, es el complejo citocromo P450, el cual genera superóxidos para metabolizar compuestos hidrofóbicos tóxicos como drogas y esteroides, convirtiéndolos en sustancias hidrofílicas para poder removerlos del cuerpo. Una ingestión excesiva de antioxidantes pueden inhibir esta función protectora (Salganik, 2001).

Los fagocitos son otra de las fuentes endógenas importantes de ERO, los cuales producen superóxidos, peróxidos de hidrógeno y radicales hidroxilo, que destruyen los microorganismos infecciosos y células de cáncer. Cuando los neutrófilos y otros fagocitos devoran bacterias incrementan el consumo de oxígeno, el cual es transformado rápidamente a ERO, que irán a destruir los microorganismos. De la misma forma, una alta ingestión de antioxidantes puede inhibir esta función protectora. Otras fuentes de ERO son los peroxisomas en donde se lleva a cabo el catabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga (Salganik, 2001)

Como fuentes exógenas está la radiación, la luz ultravioleta, la contaminación ambiental, el humo del cigarrillo, el ejercicio excesivo y la dieta (Pérez, 2000; Klauning y Kamendulis, 2004). Si la producción de ERO se incrementa sustancialmente se genera el estrés oxidativo (Rodríguez *et al.*, 2001)

La mayoría de las moléculas de nuestro cuerpo no tienen electrones sin par. Una

molécula con un electrón desapareado en el orbital externo es altamente inestable, reactiva y de vida efímera, con una gran capacidad de combinarse con una diversidad de moléculas integrantes de la estructura celular: hidratos de carbono, lípidos, proteínas, ácidos nucleicos y derivados de cada uno de ellos. Por su alta inestabilidad, las ERO se fusionan a estas biomoléculas lesionándolas y les sustraen un electrón oxidándolas, perdiendo de esta manera su función específica en la célula. Si se trata de lípidos (ácidos grasos polinsaturados) se dañan las estructuras ricas en ellas, como las membranas celulares alterando la permeabilidad, conduciendo al edema y muerte celular o bien afectando a lipoproteínas, oxidando las LDL lo que originará la placa ateromatosa. Este proceso se llama peroxidación lipídica. Cuando se unen a proteínas, se oxidan preferentemente los aminoácidos fenilalanina, tirosina, triptófano, histidina y metionina en el que se ven afectadas sus funciones como transportadores iónicos de membrana, receptores y mensajeros celulares, entre otras. Otra molécula que es dañada por ERO 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 (Céspedes y Sánchez, 2000; Rodríguez *et al.*, 2001).

La vida en presencia del oxígeno molecular exige contar con una batería múltiple de defensa contra las ERO, que por un lado tiendan a impedir su formación o bien que los puedan neutralizar. Para ello, nuestro organismo cuenta con un sistema de defensa antioxidante, que dispone para su protección (Rodríguez *et al.*, 2001).

2.2.2.2 Defensa antioxidante

Se define como antioxidante a toda sustancia que, hallándose presente a bajas concentraciones con respecto a las de un sustrato oxidable (biomolécula), retarda o previene la oxidación de dicho sustrato. El antioxidante, al colisionar con el radical libre, le cede un electrón oxidándose a su vez y transformándose en un radical libre débil no tóxico y que, en algunos casos, como la vitamina E puede regenerarse a su forma primitiva por la acción de otros antioxidantes (Rodríguez *et al.*, 2001). En la Figura 4 se muestra el mecanismo de acción de las vitaminas E y C. Bajo condiciones fisiológicas normales, las células pueden mantener el balance entre la producción de ERO y la de antioxidantes. En el

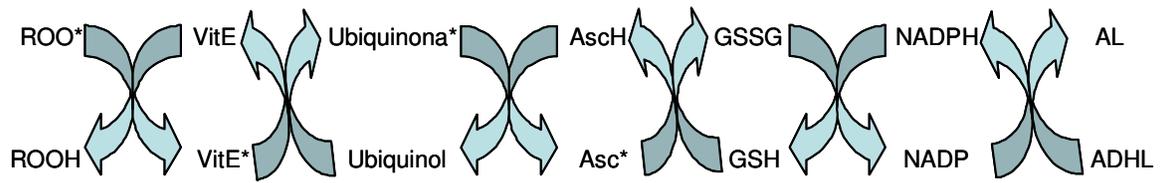


Figura 4. Mecanismo de acción de las vitaminas E y C en la inactivación de radicales libres.

organismo existen antioxidantes endógenos o enzimáticos y los exógenos o no enzimáticos, que tienen la misión de proteger a las moléculas del daño oxidativo (Tabla 3) (Klauning y Kamendulis, 2004).

La superóxido dismutasa está localizada en el citosol y en la mitocondria y tiene como función reducir el anión superóxido a peróxido de hidrógeno y agua. La glutatión peroxidasa (enzima citoplasmática que contiene selenio) está localizada en el citosol y mitocondria y convierte el peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos en moléculas inofensivas antes de que puedan formar radicales libres. La catalasa, ubicada en los peroxisomas, es responsable de remover altos niveles de peróxido de hidrógeno (Céspedes y Sánchez, 2000; Rodríguez *et al.*, 2001; Klauning y Kamendulis, 2004).

El sistema de defensa de los antioxidantes es de vital importancia en la salud humana, porque el daño oxidativo está implicado en la etiología de enfermedades crónicas como arteriosclerosis, cataratas y el cáncer (Burri *et al.*, 2001; Yeum *et al.*, 2004). La defensa antioxidante, enzimática y no enzimática, protege al organismo contra el daño oxidativo, pero no con el 100% de eficiencia. Los antioxidantes no enzimáticos son añadidos a través de los alimentos para prevenir la peroxidación lipídica que se asocia a numerosas patologías y a estados de estrés oxidativo (Céspedes y Sánchez, 2000). Desde el punto de vista nutricional, se puede definir un antioxidante como “aquella sustancia presente en los alimentos, que disminuye significativamente los efectos adversos de especies reactivas como las del oxígeno y el nitrógeno, en condiciones fisiológicas normales en humanos” (Meléndez-Martínez *et al.*, 2004a).

Las frutas y verduras contienen cientos de antioxidantes que pueden reaccionar directamente con los reactivos oxidantes, formando productos con mucho más baja reactividad y por lo tanto, proteger potencialmente contra el daño oxidativo. Otro mecanismo involucrado en el sistema de defensa de los antioxidantes es la activación de proteínas codificadoras de genes y/o silenciando genes, que pueden contribuir al estrés oxidativo (Svilaas *et al.*, 2004). Sin embargo, algunos antioxidantes como los carotenoides pueden comportarse como prooxidantes, los cuales se definen como aquellos agentes capaces de inducir estrés oxidativo como resultado del desbalance a favor del antioxidante

Tabla 3. Antioxidantes endógenos y exógenos presentes en el organismo

Enzimáticos	No enzimáticos
Superóxido dismutasa	Vitamina E
Catalasa	Glutathion
Glutathión peroxidasa	Vitamina C
Glutaredoxina	Compuestos fenólicos
Tioredoxina	Ácido úrico
	Bilirrubina
	Carotenoides

(Céspedes y Sánchez, 2000; Klauning y Kamendulis, 2004)

en un ambiente rico en oxígeno. El estrés oxidativo producido por un agente prooxidante se manifiesta como la producción aumentada de especies bioactivas en forma de radicales libres, la disminución *in vitro* o la modulación *in vivo* de defensas antioxidantes y/o un incremento en el daño oxidativo a biomoléculas (Palozza, 1998).

2.3. CAROTENOIDES

2.3.1 Definición

Los carotenoides son pigmentos liposolubles, responsables de la mayoría de los colores amarillos, anaranjados y rojos de frutas y verduras, debido a la presencia en su molécula de un cromóforo consistente, total o principalmente, en una cadena de dobles enlaces conjugados. (Meléndez-Martínez *et al.*, 2004a; 2004b). Estos dobles enlaces conjugados son responsables de la intensa coloración de los alimentos que contienen carotenoides. Por ejemplo, los colores naranja de la zanahoria y rojo del jitomate, se deben a la presencia de β -caroteno y licopeno, respectivamente. Las frutas y flores tienen mayor diversidad de carotenoides porque los han desarrollado también para tener colores atractivos que favorecen su reproducción (Muñoz de Chávez *et al.*, 1999). Los pigmentos carotenoides están ampliamente distribuidos entre los seres vivos, pero es en los vegetales donde se encuentran en mayor concentración y variedad, aunque también se encuentran en bacterias, algas y hongos, así como en animales, aunque éstos no pueden sintetizarlos (Meléndez-Martínez *et al.*, 2004a).

La principal función de los carotenoides en las plantas es captar energía luminosa, que luego es transferida a las clorofilas durante la fotosíntesis. Los carotenoides siempre acompañan a la clorofila en una relación de tres a cuatro partes de clorofila por una parte de carotenoide. Cuando están presentes en cloroplastos de tejidos verdes, los carotenoides están enmascarados por la clorofila hasta que el tejido envejece. El contenido de carotenoides en las frutas aumenta durante la maduración, si bien parte de la intensificación del color se debe a la pérdida de clorofila. Dentro de los carotenoides se pueden distinguir dos grupos: los carotenos, que son largas cadenas hidrocarbonadas y las xantófilas, que además contienen oxígeno (Figura 5) (Meléndez-Martínez *et al.*, 2004a; 2004b).

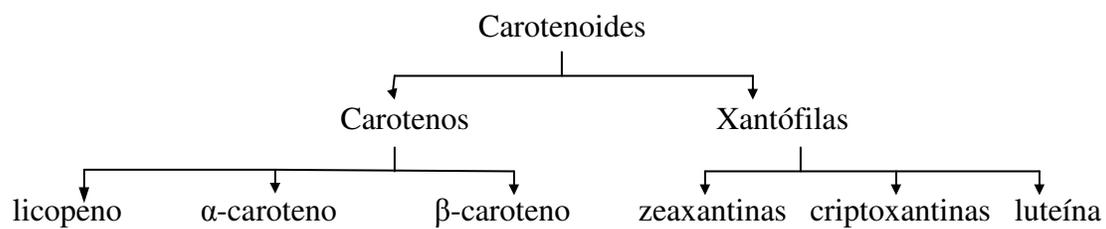


Figura 5. Clasificación general de los carotenoides y ejemplos de algunos de ellos (Goodwin, 1986)

2.3.2 Actividad antioxidante de los carotenoides

Además de la contribución de los carotenoides al color atractivo de las frutas y verduras, se les ha atribuido una importante actividad antioxidante a estos pigmentos, lo que ha suscitado un gran interés en su estudio. Por el momento se considera que quizás 70 carotenoides pueden tener un efecto fisiológico en los humanos, aunque siete han sido los más estudiados: los α , β , γ carotenos, licopeno, zeaxantina, luteína, astaxantina y β -criptoxantina, los cuales han demostrado una alta capacidad antioxidante porque secuestran oxígeno singulete y bloquean varias reacciones de los radicales libres (Muñoz de Chávez *et al.*, 1999).

Los carotenoides unidos a las bicapas lipídicas pueden modificar las propiedades de la membrana celular como su fluidez y permeabilidad (El-Agamey, *et al.*, 2004). El β -caroteno y otros carotenoides tienen actividad antioxidante soluble en lípidos; en modelos de membranas, el β -caroteno ha sido el más estudiado y se ha visto que tiene más baja efectividad que el α -tocoferol. Los carotenoides que han mostrado similar capacidad protectora en soluciones de lípidos, como β -caroteno y zeaxantinas, difieren en su capacidad para proteger lisosomas contra la peroxidación lipídica. Estos resultados sugieren que la posición y orientación de los carotenoides en la membrana son factores importantes en determinar su relativa efectividad en la protección contra radicales libres (Paiva y Russell, 1999).

Además del papel que cumplen los carotenoides como antioxidantes, se les ha reconocido que también pueden actuar como prooxidantes (McCullough y Giovannucci, 2004). La tensión de oxígeno (pO_2), además de la alta concentración de carotenoides, es un factor implicado en la actividad prooxidante de los carotenoides. Evidencias experimentales han mostrado que la actividad antioxidante de β -caroteno tiene una dependencia con la pO_2 : a una baja pO_2 el β -caroteno actúa como un antioxidante, sin embargo, cuando incrementa la pO_2 este es fácilmente autooxidado y presenta comportamiento como prooxidante (Palozza, 1998). Cuando ocurre una actividad prooxidante de carotenoides en células normales, los metabolitos reactivos de oxígeno generados pueden inducir daño celular de lípidos, proteínas y ADN. Estos efectos alteran

las funciones regulatorias normales de la célula y puede dañar la integridad celular o inducir transformación neoplásica (Palozza, 1998).

2.3.3 Carotenoides y cáncer

Se han realizado diversos estudios que muestran una asociación inversa entre consumo de frutas y verduras y el riesgo de padecer CaMa, sugiriendo una importancia potencial de los carotenoides y otros fitoquímicos contenidos en esos alimentos. Nkondjock y Ghadirian (2004) encontraron que una alta ingestión de carotenoides totales, en combinación con una alta ingestión de ácido docosahexanóico (DHA), se asocia con reducir el riesgo de CaMa en mujeres posmenopáusicas. Se sugiere la ingestión de frutas y verduras ricas en carotenoides y DHA encontrado en pescados como el salmón, para reducir este riesgo.

Sin embargo, no todos los estudios han encontrado asociaciones. La relativa importancia de los variados carotenoides en la dieta, en relación al riesgo de cáncer no está clara. Por ejemplo, se ha especulado que el β -caroteno podría ser menos importante que otros carotenoides en la prevención del cáncer. Además se piensa que el total de carotenoides podría ser más importante que un sólo carotenoide estudiado. Lo anterior, debido a que una variedad de carotenoides parecen neutralizar diferentes radicales libres en diferentes localizaciones dentro de las membranas y esos podrían ser más efectivos, para reducir el riesgo de cáncer (Terry *et al.*, 2002). En estudios *in vitro*, se ha visto que el licopeno es más eficiente que el α y β -caroteno para inhibir la tumorigénesis (Levy *et al.*, 1995). Se ha señalado que el β -caroteno es un efectivo protector de lípidos de membranas, del daño provocado por radicales libres y especies reactivas. Así mismo, el licopeno es más eficiente como quelante del oxígeno singulete que la luteína y la zeaxantina (Khachik *et al.*, 1998).

Algunos estudios han reportado que existe evidencia de que los carotenoides juegan un papel importante en la etiología del cáncer de mama. Los carotenoides se propusieron como biomarcadores en un estudio de casos y controles, en el cual se evaluaron carotenoides plasmáticos como luteína, zeaxantina, betacriptoxantina, licopeno y

α y β -caroteno. Se concluyó en este estudio, que el riesgo de CaMa es doblemente mayor en sujetos con niveles bajos de carotenoides en sangre, comparados con aquellos que tienen mayores niveles (Toniolo *et al.*, 2001). Algunos estudios han demostrado que existe una relación inversa entre la presencia de licopeno y otros carotenoides y el riesgo de padecer cáncer de próstata y mama. Se ha visto que el licopeno tiene efectos antiproliferativos contra células de CaMa (Giovanucci, 1999). Sin embargo, en un estudio de cohorte prospectivo de mujeres de edad media y avanzada, donde se cuantificó el licopeno a través de encuestas alimentarias y de niveles plasmáticos, se concluyó que los niveles de licopeno no estuvieron asociados a la reducción de riesgo para CaMa (Sesso *et al.*, 2005). Wane y Cecile (2006) mencionan que algunos autores han identificado que los efectos antioxidantes del licopeno tuvieron una relación inversa con neoplasmas digestivos pero no con cáncer de mama, mientras que otros autores sí han encontrado efectos significativos con la ingestión de licopeno y la disminución del riesgo de CaMa.

Otros estudios sugieren que, aislado de otros carotenoides, el β -caroteno podría tener propiedades prooxidativas (Arab *et al.*, 2001). Se ha propuesto que el β -caroteno puede actuar como prooxidante bajo condiciones de altas concentraciones de carotenoides y de oxígeno. Además en estudios recientes en cultivos celulares, han mostrado que no sólo hay pérdida de capacidad antioxidante, si no también efectos prooxidantes de carotenoides como β -caroteno, licopeno y luteína en altas concentraciones de estos carotenoides (El-Agamey *et al.*, 2004, Olvera, 2007). Las evidencias de estudios de intervención como los llamados ATBC estudios (α -tocopherol, β -carotene Cancer Prevention study) y el estudio de CARET (The β -carotene and Retinol Efficacy Trial), han mostrado que la suplementación de β -caroteno en dosis que supera la de la ingestión dietaria, incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en pacientes fumadores y que tienen alta ingestión de alcohol por varios años, así como en trabajadores expuestos al asbesto y que además son fumadores, respectivamente (Omenn *et al.*, 1996). En otro estudio donde se evaluó el riesgo de cáncer colorectal, se encontró que en personas que no fuman ni beben alcohol se redujo el riesgo, pero en personas que fuman o toman al menos una bebida alcohólica por día se duplicó el riesgo (Baron *et al.*, 2003).

A la fecha no se entienden completamente los mecanismos involucrados en la actividad preventiva del cáncer a través de los carotenoides (Terry *et al.*, 2002). Las variadas investigaciones, donde se examina la influencia en la ingestión dietaria o concentraciones plasmáticas de carotenoides en el desarrollo de cáncer han arrojado resultados contradictorios. Dada la inconsistencia encontrada y el interés en identificar factores de riesgo para el cáncer de mama, se siguen llevando a cabo estudios basados en casos de poblaciones y estudios de control de carotenoides específicos y el riesgo de desarrollo de cáncer (Nkondjock y Ghadirian, 2004).

3. JUSTIFICACIÓN

El hecho de que la dieta pueda estar implicada en la etiología del cáncer ha sido, y sigue siendo relevante para numerosos estudios. Los diferentes compuestos presentes en los alimentos pueden tener ciertos efectos en la salud, por lo que se hace necesario conocer su papel, como en el caso de los carotenoides. Las evidencias sobre los efectos que presentan los carotenoides en el desarrollo de CaMa aún resultan inconsistentes o contradictorias. Es importante agregar, además, que la mayoría de los estudios se han realizado en países desarrollados, donde los hábitos alimentarios son distintos a los de América Latina, además del factor étnico. En poblaciones latinas no hay suficientes estudios respecto a la relación que pudieran guardar la ingestión de carotenoides y el CaMa, pese a la elevada prevalencia de esta patología y al diferente estilo de vida que tienen estas poblaciones. Se sabe que algunos carotenoides presentan actividades antioxidantes que benefician al organismo. Sin embargo, algunos trabajos muestran que en determinadas circunstancias pueden comportarse como prooxidantes, tal es el caso del β -caroteno. Dado que los carotenoides son compuestos hidrofóbicos, que se almacenan en tejido adiposo y debido a que la mama contiene una importante proporción de grasa, es muy probable que estos compuestos puedan provocar cambios a nivel celular. De esta manera, el presente trabajo pretende aportar información científica respecto al papel de los carotenoides de la dieta como agentes protectores de CaMa en mujeres queretanas.

4. HIPÓTESIS

H1: La alta ingestión de carotenoides aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama.

Ho: La alta ingestión de carotenoides no aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama.

5. OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre la ingestión de carotenoides dietarios y la incidencia de cáncer de mama, en mujeres derechohabientes del IMSS, del estado de Querétaro.

6. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Obtener, mediante encuesta de frecuencia de consumo de alimentos, la ingestión de alimentos ricos en carotenoides y tipo de carotenoides de pacientes derechohabientes del IMSS sospechosas de padecer CaMa.
2. Describir a la población en estudio en función del tipo de lesión en mama.
3. Determinar el riesgo del alto consumo de carotenoides para padecer CaMa.

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Tipo de estudio.

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

7.2 Participantes y tamaño de la muestra.

Participaron las personas que cumplieron con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

- Mujeres a partir de 35 años con o sin antecedentes heredo-familiares de CaMa.
- Residir en el estado de Querétaro.
- Ser derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Delegación Querétaro.
- Aceptar participar en el estudio.
- Para los casos, la paciente debía presentar lesión sospechosa mediante mastografía de detección (BIRDAS 3, 4 ó 5) o detectadas por examen de exploración clínica realizado por personal de salud.
- Para los controles sanos, la paciente no debía presentar lesión sospechosa mediante mastografía de detección (BIRDAS 1 ó 2) o su condición debía ser confirmada por la Clínica de Mama del IMSS

Criterios de exclusión:

- Que presentara alguna patología que modifique su estado nutricional como: hipertiroidismo o enfermedad renal.
- Haber padecido o estar bajo algún tratamiento para algún tipo de cáncer.
- Encontrarse bajo algún tratamiento que modificara su estado físico habitual.
- Que no acepta participar en el estudio

Criterios de eliminación:

- Si no se contara con la información completa de la paciente.

Para estimar el tamaño de la muestra se calculó el índice de sospecha de pacientes con lesión sugestiva para CaMa a partir de datos proporcionados por el conteo de población y vivienda 2005 del INEGI (INEGI, 2006) y a la Información Estadística en Salud 2004 del IMSS para Querétaro (<http://www.imss.gob.mx>), el cual resultó del 4.1%. La Guía Técnica del IMSS para la detección y atención integral del cáncer de mama (IMSS, 2004) indica que alrededor del 5% de las mujeres tamizadas presenta alguna anormalidad en mama, lo cual es cercano al valor calculado en el presente estudio. El índice de pacientes confirmadas con cáncer 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 al índice de sospecha del 4.1%, 82 mujeres con sospecha de CaMa y de ellas un 13.94% de casos confirmados (12 casos).

7.3 Recolección de la información.

Después de que la paciente hubiera resultado con sospecha de lesión en mama mediante exploración física o mastografía, realizada en las Unidades Médico Familiares de Querétaro (Clínicas 9 y 16), se canalizó a la Clínica de Mama del Hospital General Regional N°1 del IMSS en Querétaro, para confirmar el diagnóstico. En ese momento las pacientes fueron invitadas a participar en el proyecto y 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 la paciente fue respetuosa, tal como lo recomiendan la Declaración Universal sobre el genoma Humano y los Derechos Humanos (<http://www.uchile.cl/bioetica/doc/declagen.htm>, 1997). Además podría solicitar información cuando lo considere (Ocampo Martínez, 2002).

Una vez que la paciente aceptaba participar, se solicitó constancia por escrito de su conformidad (Anexo 1) y posteriormente se le realizó un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de tipo cuantitativo, diseñado para determinar la ingestión de

carotenoides de acuerdo a la dieta mexicana estándar (Anexo 2) elaborado para este estudio por Rangel-Peniche. Para realizar la encuesta, el entrevistador se apoyó en réplicas de los alimentos considerados en la encuesta, además de 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 equivalencia para carotenoides (Holden *et al.*, 1999) mediante el Programa de Análisis Nutricional 2006 desarrollado por Rangel-Peniche y Padilla-Arredondo (no publicado).

De acuerdo a los resultados de mastografía y/o estudios histopatológicos, se dividió a las participantes en tres grupos:

- Cáncer de mama: Pacientes confirmadas mediante estudios histopatológicos.
- Lesión benigna: Pacientes confirmadas sin CaMa pero con alguna patología no cancerígena en mama diagnosticada mediante estudios histopatológicos.
- 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 CaMa, de acuerdo a la edad \pm 5 años.

Cada grupo de estudio se dividió, a su vez, en dos subgrupos de edad: de 35 a 49 años y de 50 a 70 años. El criterio para dicha división fue tomando en cuenta que el mayor riesgo se encuentra en personas de 50 años o más. A partir de los grupos y subgrupos, se determinó la distribución del tipo de lesión de acuerdo al subgrupo de edad así como la distribución de los tipos de cáncer y lesión benigna.

7.4 Análisis Estadístico

Se realizó un análisis mediante estadística descriptiva de la población y comparación de medias por el método de T de student ($p \leq 0.05$) mediante el programa SPSS versión 5. Para determinar el riesgo de la ingestión de carotenoides respecto a CaMa se calculó la Razón de Momios. Para aceptar o rechazar la hipótesis nula se utilizaron X^2 e intervalo de confianza ($p \leq 0.05$).

8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

8.1 Descripción de la población en estudio

El estudio se realizó entre mayo del 2005 y Octubre 2006. Se atendieron a 105 mujeres sospechosas pero, de acuerdo a los criterios de inclusión, se consideraron finalmente para el estudio 92 mujeres. El rango de edad comprendió entre los 35 y 70 años, con un promedio de 51.2 ± 9.3 años. La muestra se dividió en grupos de acuerdo al diagnóstico (Tabla 4) y también se consideró una división por rangos de edad (de 35 a 49 y de 50 a 70 años) atendiendo el criterio del IMSS que considera la edad de riesgo a partir de los 50 años o menor cuando existen antecedentes heredofamiliares (Cárdenas y Sandoval, 2006).

La distribución del tipo de lesión de acuerdo al grupo de edad se muestra en la Figura 6. Se observa que la mayor cantidad de casos de CaMa se encontraron en pacientes de 50 años o más (61%) y la mayor cantidad de mujeres con lesión benigna se encontró en el grupo de mujeres entre 35 y 49 años de edad (55%).

La Figura 7 muestra el porcentaje de casos, mujeres con lesión benigna y personas sanas dentro de cada grupo de edad. Se observa que el 62% de las personas presentaron lesión benigna de mama para el grupo de 35 a 49 mientras que para las mujeres entre 50 y 70 años fue del 49%. La disminución del número de mujeres con lesión benigna y el aumento en el número de casos de CaMa en el grupo de 50 a 70 años puede deberse al hecho de que algunas lesiones benignas pueden progresar a cáncer de mama con el tiempo, por lo que se especula que algunas de las mujeres de 50 años o más pudieron desarrollar la enfermedad a partir de este tipo de lesiones (Hartmann *et al.*, 2005).

Del total de mujeres, 13 presentaron CaMa. Este dato concuerda con lo esperado considerando la proporción calculada para este estudio y corresponde a la proporción estadística para el estado de 13.94%, de acuerdo a la Información Estadística en Salud 2004 del IMSS para Querétaro (<http://www.imss.gob.mx>). En la Figura 8 se observa la distribución de los diferentes tipos de CaMa encontrados en la muestra total. El tipo de cáncer de mama más común fue el carcinoma ductal infiltrante, el cual se presentó en 69%.

Tabla 4. Clasificación de diagnósticos por grado de lesión

Grado de lesión	Total de mujeres	Porcentaje
Cáncer de mama	13	14.13
Lesión benigna	51	55.43
Controles sanos	28	30.43
Total	92	100

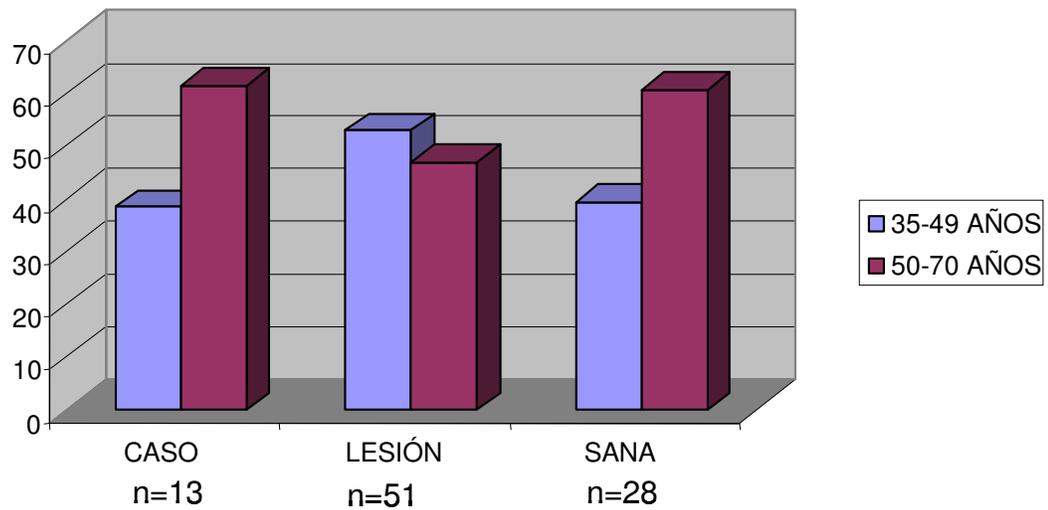


Figura 6. Distribución de casos y lesiones por grupo de edad. Se atendieron a 92 pacientes sospechosas de CaMa mediante mastografía diagnóstica o exploración mamaria. Las pacientes fueron enviadas a Clínica de Mama en donde se proporcionó el diagnóstico definitivo.

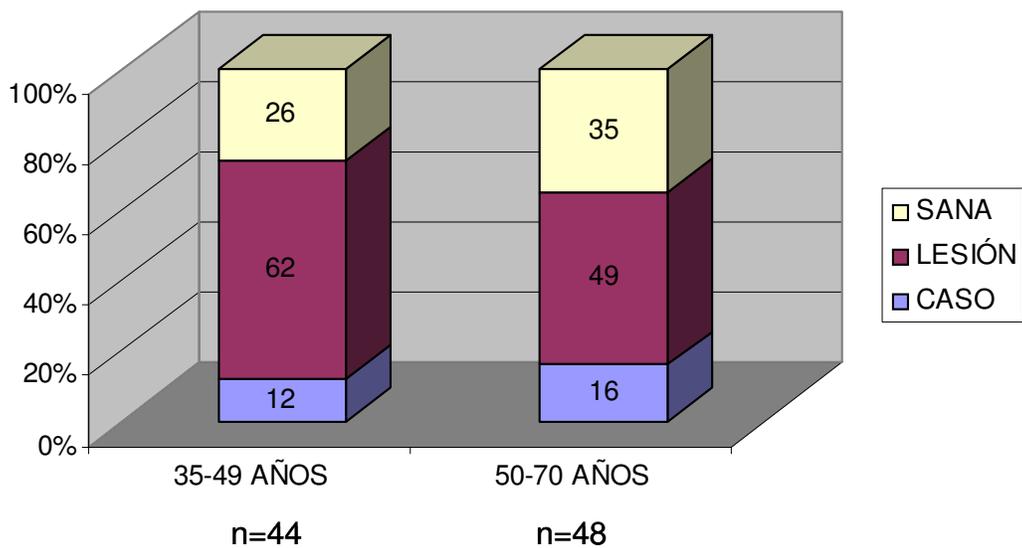


Figura 7. Distribución del tipo de lesión dentro de cada grupo de edad. La muestra total de 92 participantes fue dividida en dos grupos por edades: de 35 a 49 y de 50 a 70 años. Para cada grupo de edad se calculó el porcentaje de personas con CaMa, con lesión benigna o sanas. Los datos dentro de las columnas expresan el porcentaje encontrado para cada grupo de edad.

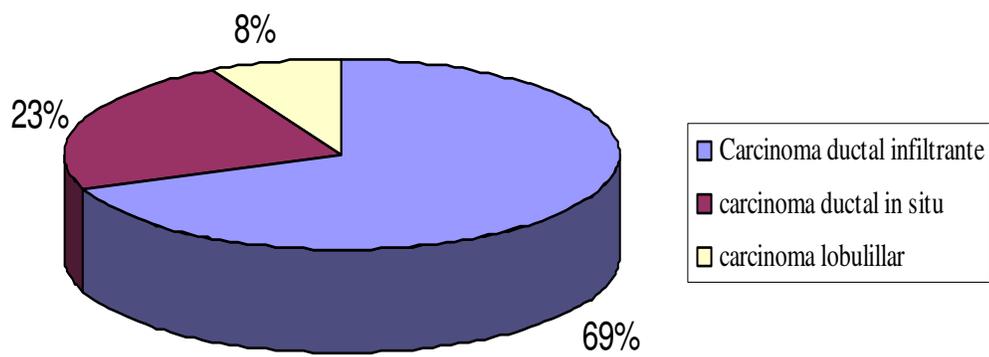


Figura 8: Distribución de los tipos de cáncer diagnosticados en las pacientes. De las 92 participantes en el estudio, el 14% presentó CaMa y el más común fue el carcinoma ductal infiltrante. Los resultados se expresan en porcentajes respecto a las mujeres con CaMa de la muestra total.

de las pacientes con cáncer, seguido por el carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma lobulillar con un 23% y 8%, respectivamente. Estos datos concuerdan con lo que se reporta en la Guía Técnica del IMSS (2004), en la que se menciona que la neoplasia maligna más común en CaMa es el carcinoma ductal invasor con un 70% seguida por el carcinoma lobulillar invasor en un 10%; el resto de los carcinomas ocupan en forma grupal el tercer lugar (20%). A nivel internacional, el carcinoma ductal infiltrante es considerado también el más común (NCCN, 2005; ACS, 2007).

De las pacientes con carcinoma ductal infiltrante, el 67% se presentó en mujeres entre 50 y 70 años de edad mientras que el carcinoma ductal *in situ* se presentó en esa misma proporción en mujeres de 35 a 49 años. El único caso de carcinoma lobulillar infiltrante se presentó en una paciente de 70 años. Lo anterior muestra que, efectivamente, la población mayor a 50 años se encuentra en mayor riesgo de CaMa metastático y concuerda con los datos epidemiológicos nacionales y mundiales (Cárdenas y Sandoval, 2006). Sin embargo, resulta importante destacar que mujeres adultas jóvenes y maduras presentan lesiones malignas *in situ* que pudieran convertirse en invasivas, por lo que el diagnóstico oportuno adquiere especial importancia.

En la Figura 9 se muestran los diferentes tipos de lesión benigna encontrados en la población estudiada. Dentro de ellos, la lesión benigna más común fue la mastopatía fibroquística, presentándose en un 66% del total y al analizar los datos por grupos de edad se observó esta misma tendencia en ambos. Ninguna de las participantes entre 35 y 49 años presentó papiloma intraductal o hiperplasia ductal mientras que ninguna de las personas entre 50 y 70 años presentó mastalgia o mastitis. La ectasia ductal se presentó en proporciones iguales para ambos grupos de edad y el fibroadenoma se presentó en el 60% de las mujeres entre 50 y 70 años. Estos resultados indican que el tipo de lesión depende de la edad de la paciente, las lesiones hiperplásicas son más comunes en personas de mayor edad.

La mastopatía fibroquística es el tipo de lesión benigna más común (IMSS, 2004) pero puede llegar a malignizarse (<http://scgd3murcia.iespana.es>) por lo que importante detectarla y tratarla a tiempo. Hartmann y colaboradores (2005) encontraron que el riesgo

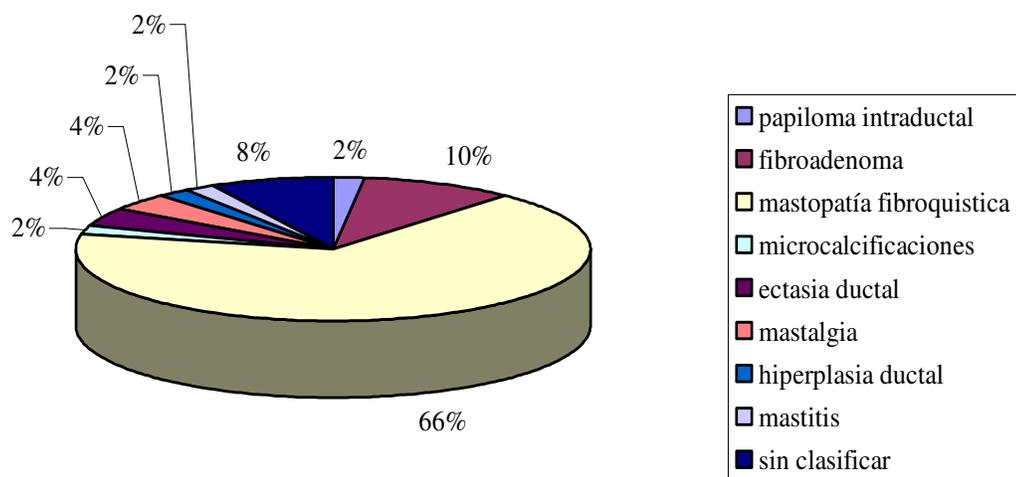


Figura 9: Distribución de los tipos de lesión benigna diagnosticados en las pacientes. De la 92 participantes en el estudio, el 55% presentó lesión benigna en mama, la más común fue la mastopatia fibroquística. Los resultados se expresan en porcentajes respecto a las mujeres con lesión benigna en la muestra total.

de padecer CaMa a partir de una lesión benigna está relacionado con el hecho de que ésta sea proliferativa o no proliferativa, así como si presenta o no atipia. También encontraron relación con la historia familiar y la edad. Las mujeres con mayor riesgo de desarrollar CaMa a partir de una lesión benigna fueron las que presentaron lesiones proliferativas atípicas, con historia familiar y antes de los 45 años. Lo anterior resulta particularmente importante ya que en este estudio se encontró que más del 60% de las participantes entre 35 y 49 años presentaron lesión benigna en mama y de éstas, el 68% presentó mastopatía fibroquística, que es una de las consideradas de mayor riesgo. En el IMSS se cuenta con el programa de diagnóstico de CaMa a partir de los 50 años, edad en la que inicia el mayor riesgo. Sin embargo, se considera indispensable sugerir que se realice el diagnóstico antes de los 45 años para prevenir casos de CaMa debido a la progresión de lesiones benignas.

8.2 Ingestión de carotenoides por la población estudiada

Para estimar la ingestión diaria de los cuatro carotenoides dietarios estudiados (α -caroteno, β -caroteno, licopeno y luteína) se consideró el consumo de frutas y verduras, incluyendo jugos de frutas, que son consumidos por la población queretana, como el jugo de naranja y zanahoria. También se incluyeron alimentos con cierto contenido de β -caroteno como la leche, algunas leguminosas, aguacate y huevo (Holden *et al.*, 1999), que aunque no son reconocidas como fuentes principales de carotenoides, son consumidas por la población. Otro factor considerado en la cuantificación de carotenoides fue la estacionalidad de la fruta o la verdura, que fue requerido para estimar la ingestión diaria de frutas y verduras que no son consumidas por todo el año (comunicación personal de Rangel Peniche, 2007).

Los carotenoides más consumidos fueron el β -caroteno y el licopeno. Arab y colaboradores (2001) mencionan que las fuentes más abundantes de β -caroteno son: zanahoria, brócoli, espinacas y hojas verdes y como fuente de licopeno mencionan que se encuentra predominantemente en productos del jitomate, uva rosada, sandía y papaya. Reportan además, que el jitomate y productos del jitomate aportan un 80% del licopeno consumido en las ciudades, por lo tanto, el licopeno no se ve reflejado en el consumo de otras frutas y vegetales. En nuestro estudio se encontró, de acuerdo a las ingestiones

alimentarias, que el mayor aporte de β -caroteno fue de la zanahoria, alimento que en el 46% de las pacientes cubrió más del 40% del consumo total. En segundo lugar de consumo se encontró el brócoli, cuyo aporte cubrió de un 10 a un 20% del consumo total. En relación al licopeno se encontró que el puré de jitomate consumido por las pacientes fue el principal aporte de licopeno (67%), el cual cubrió más del 70% del consumo de este carotenoide. El jitomate crudo es mucho menos consumido por las pacientes, cuyo aporte es menor al 30% del consumo total. Los resultados encontrados concuerdan con los mencionados por Arab y colaboradores (2001). La mayor fuente de licopeno de mujeres norteamericanas hispanas son los productos de jitomate cocido (Bermudez *et al*, 2005), muy semejante a la dieta mexicana, que tiene como alimento base en sus preparaciones al jitomate cocido.

La ingestión de α y β -caroteno por parte de la población estudiada fue similar a la encontrada para otras poblaciones. Sin embargo, el consumo de luteína fue aproximadamente 30% mayor en las mujeres queretanas de nuestro estudio y el de licopeno fue 2 veces mayor comparado con el consumo de estos carotenoides por mujeres norteamericanas (Schabath *et al.*, 2004). Lo anterior muestra la importancia de considerar los hábitos alimentarios de las diferentes poblaciones, además de los factores genéticos relacionados con la etnia (Zamora *et al.*, 2001). Tucker y colaboradores (1998) estudiaron la asociación entre la ingestión de carotenoides por medio de un cuestionario dietario y la concentración plasmática encontrando los siguientes promedios para mujeres norteamericanas entre 67 y 93 años: α -caroteno: 862 \pm 781 ug/día; β -caroteno: 4216 \pm 2609; licopeno: 7002 \pm 5558; luteína+zeaxantina: 3087 \pm 2380. Se observa que dichos resultados son similares a los encontrados en este estudio en el grupo de mujeres entre 50 y 70 años.

El estudio de la ingestión de los carotenoides por la muestra total y por grupos de edad se muestra de la Figura 10 a la 14. Al analizar la ingestión de cada carotenoide por el total de la muestra estudiada se observa que no hay diferencia en el consumo de α -caroteno y licopeno (Figura 10 y 12) entre casos y controles así como entre lesiones benignas y controles. Sin embargo, la ingestión de β -caroteno y luteína (Figura 11 y 13) fue mayor en las personas con CaMa que en los controles sanos ($p \leq 0.05$). Al analizar los resultados por grupos de edad se observaron patrones diferentes en el consumo de carotenoides. Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, el consumo de carotenoides

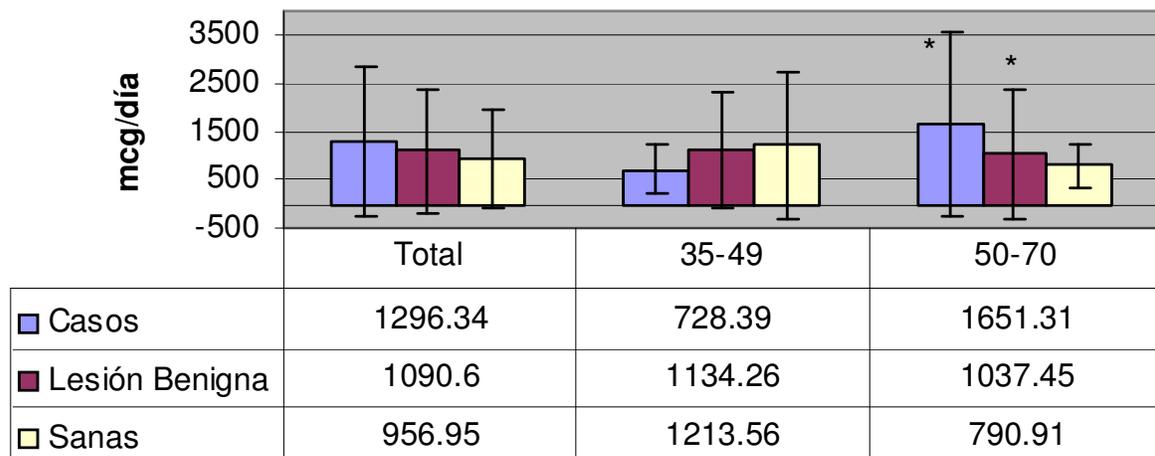


Figura 10. Análisis de la ingestión de α -caroteno por la población en estudio. Las ingestiones de los carotenoides fueron estimadas a partir de cuestionarios de frecuencias de consumo de alimentos y posteriormente fueron cuantificados en un programa de Excel, que proporcionó los datos en ug/día. Además se consideró la estacionalidad de algunas frutas y verduras para otorgar un resultado más certero de los aportes. Los asteriscos representan diferencias estadísticas (T de student, $p \leq 0.05$).

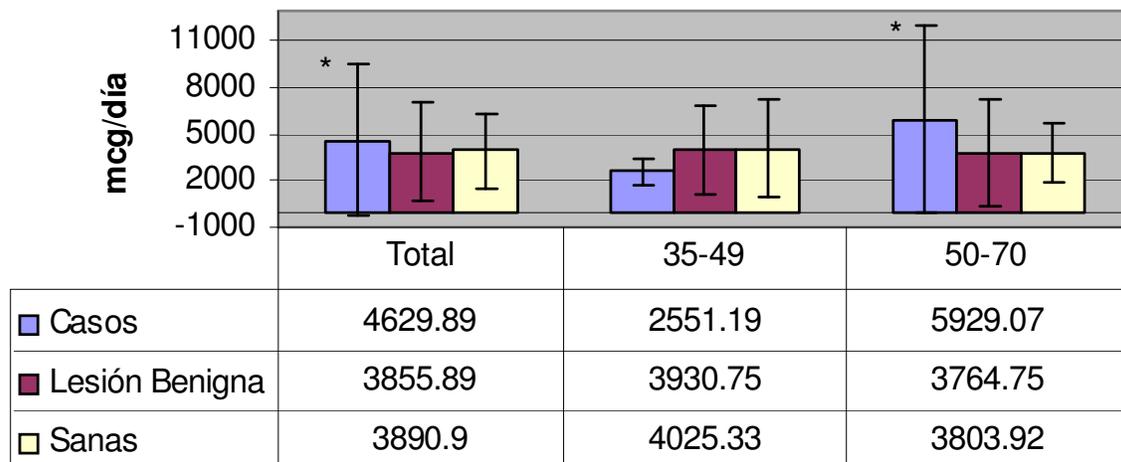


Figura 11. Análisis de la ingestión de β -caroteno por la población en estudio. Las ingestiones de los carotenoides fueron estimadas a partir de cuestionarios de frecuencias de consumo de alimentos y posteriormente fueron cuantificados en un programa de Excel, que proporcionó los datos en ug/día. Además se consideró la estacionalidad de algunas frutas y verduras para otorgar un resultado más certero de los aportes. Los asteriscos representan diferencias estadísticas (T de student, $p \leq 0.05$).

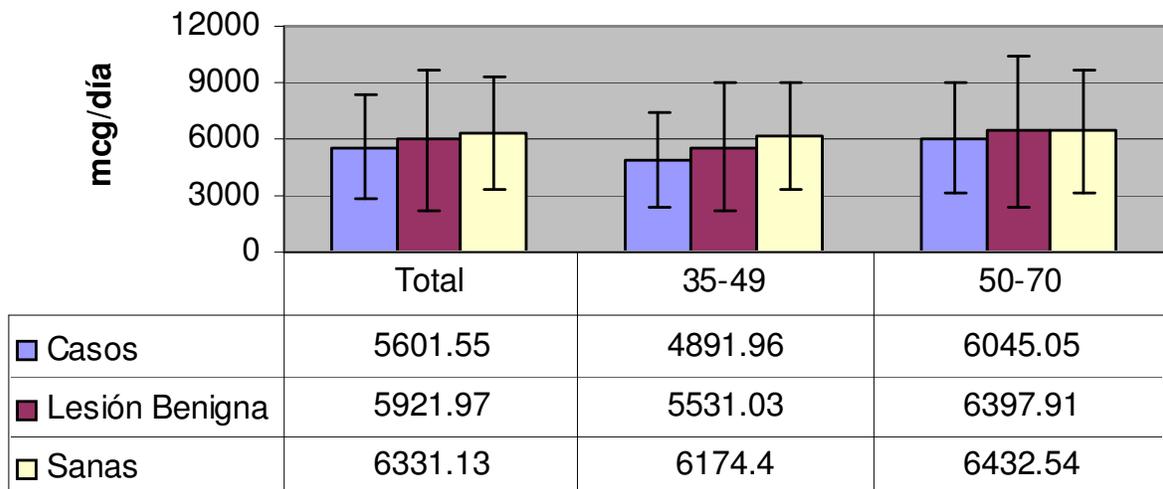


Figura 12. Análisis de la ingestión de licopeno por la población en estudio. Las ingestiones de los carotenoides fueron estimadas a partir de cuestionarios de frecuencias de consumo de alimentos y posteriormente fueron cuantificados en un programa de Excel, que proporcionó los datos en ug/día. Además se consideró la estacionalidad de algunas frutas y verduras para otorgar un resultado más certero de los aportes. No se encontraron diferencias estadísticas (T de student, $p \leq 0.05$).

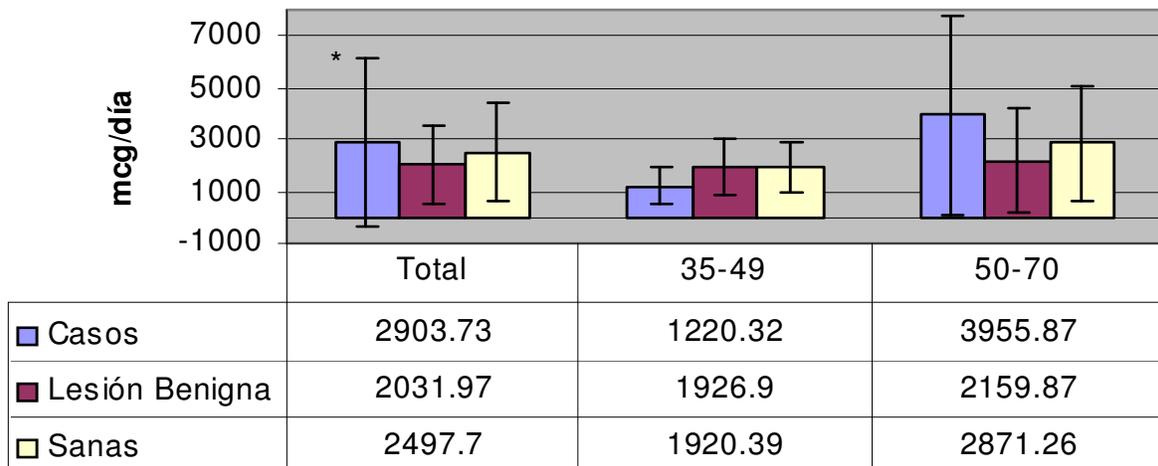


Figura 13. Análisis de la ingestión luteína por la población en estudio. Las ingestiones de los carotenoides fueron estimadas a partir de cuestionarios de frecuencias de consumo de alimentos y posteriormente fueron cuantificados en un programa de Excel, que proporcionó los datos en ug/día. Además se consideró la estacionalidad de algunas frutas y verduras para otorgar un resultado más certero de los aportes. Los asteriscos representan diferencia estadística (T de student, $p \leq 0.05$).

por los casos de 35 a 49 años presentó una tendencia a la baja mientras que en las personas entre 50 a 70 años se observó una tendencia a la alta, presentando diferencia significativa entre casos y controles para α -caroteno y β -caroteno y entre lesiones benignas y controles para α -caroteno ($p \leq 0.05$). De forma similar, al analizar el consumo total de carotenoides (Figura 14), se observa una mayor ingestión en los casos de la muestra total y del grupo de 50 a 70 años respecto a los controles sanos ($p \leq 0.05$). Los resultados anteriores muestran que el CaMa no se asocia a una baja ingestión de carotenoides ya que, de forma general, las personas con CaMa presentaron consumos iguales o mayores que los controles. Lo anterior concuerda con lo que han descrito otros autores, ya que es el consumo de carotenoides el que se asocia inversamente con cáncer y no una deficiencia de éstos en la dieta (Giovanucci, 1999; Nkondjock y Ghadirian, 2004; Wane *et al.*, 2006).

Aunque se ha establecido que el total de carotenoides es más importante que cada uno de forma individual (Terry *et al.*, 2002), los resultados obtenidos permiten observar que cada carotenoide podría participar de forma diferente en la prevención de CaMa. Los α y β -carotenos y la luteína presentaron mayores niveles de consumo en los casos con CaMa, tanto en la muestra total como en el grupo de 50 a 70 años, lo que sugiere que no participan como quimioprotectores contra CaMa (Terry *et al.*, 2002). Por otro lado, se sabe que a altas concentraciones, el β -caroteno, el licopeno y la luteína pueden comportarse como agentes prooxidantes y causar daños en células iniciadas o susceptibles a malignizarse (Palozza, 1998; El-Agamey *et al.*, 2004).

8.3 Análisis del riesgo de la ingestión de carotenoides y CaMa

Para determinar el riesgo se utilizó la razón de momios utilizando el promedio de la ingestión de los controles sanos para cada carotenoide (956.94 $\mu\text{g}/\text{día}$ para α -caroteno, 6331.13 $\mu\text{g}/\text{día}$ para licopeno y 2497.70 para luteína). Para β -caroteno se consideró la recomendación promedio establecida de 3,000 a 6,000 μg de acuerdo a su conversión a vitamina A (Institute of Medicine, 2005). De esta forma, se utilizó un promedio de 4,500 $\mu\text{g}/\text{día}$ de β -caroteno para realizar la comparación entre casos y controles; el promedio de los controles en el presente estudio fue de 3,890.90 $\mu\text{g}/\text{día}$. Para α -caroteno, licopeno y luteína se han reportado ingestiones en diversas investigaciones para relacionarlas tanto con

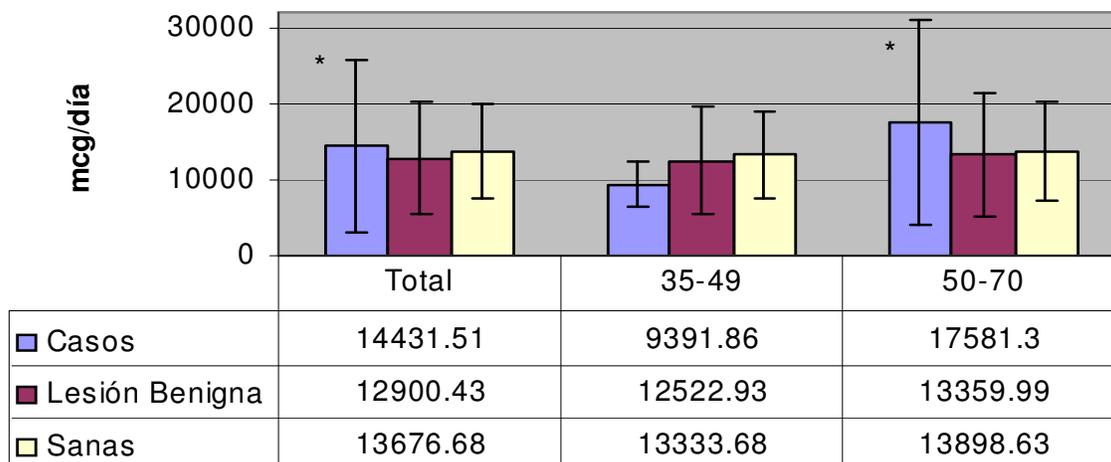


Figura 14. Análisis de la ingestión de carotenoides totales por la población en estudio. Las ingestiones de los carotenoides fueron estimadas a partir de cuestionarios de frecuencias de consumo de alimentos y posteriormente fueron cuantificados en un programa de Excel, que proporcionó los datos en ug/día. Además se consideró la estacionalidad de algunas frutas y verduras para otorgar un resultado más certero de los aportes. Los asteriscos representan diferencias estadísticas (T de student, $p \leq 0.05$).

enfermedades crónicas como con cáncer. sin embargo, no se ha llegado a establecer una recomendación exacta para cada uno de ellos.

En la Tabla 5 se observa el análisis de riesgo a través de razón de momios para la muestra total estudiada. Se determinó el riesgo de padecer CaMa respecto a la ingestión de carotenoides y se observó que en todos los casos la ingestión de cada carotenoide por separado, o el total de carotenoides en conjunto, presentaron una razón de momios entre 0.7 y 0.8 (licopeno>total de carotenoides> β -caroteno= α -caroteno=luteína). Lo anterior sugiere que el consumo de carotenoides a niveles dietarios no implica riesgo para padecer CaMa. Este resultado se confirma al calcular la X^2 e IC con una confianza del 95% ya que apoyan la hipótesis nula, es decir, la alta ingestión de carotenoides no aumenta el riesgo de padecer cáncer de mama. En el análisis de la ingestión de carotenoides se encontró que el consumo de β -caroteno, α -caroteno y luteína por parte de las mujeres con CaMa fue mayor que las de los controles sanos (Figura 10) en la muestra total y/o en alguno de los grupos de edad y, dado el resultado de la razón de momios se especula entonces que estos carotenoides no tienen participación en la prevención de CaMa, si bien su ingestión no implica un riesgo. El licopeno parece ser el carotenoide con mayor papel protector contra cáncer de mama, tal como lo afirman otros estudios (Levy *et al.*, 1995; Khachik *et al.*, 1998; Giovanucci, 1999; Wane y Cecile, 2006).

De forma similar, al calcular el riesgo de padecer alguna lesión benigna en mama respecto al consumo de carotenoides se observó un efecto protector en el siguiente orden: β -caroteno>luteína>total de carotenoides>licopeno> α -caroteno. Al respecto, el consumo de β -caroteno parece ser un factor importante en la prevención de lesiones benignas en mama y esto podría tener importancia en la incidencia de dicho padecimiento debido a la progresión de lesiones con potencial de malignización a largo plazo.

Zhang y colaboradores (1999) estudiaron la relación de la ingestión de carotenoides específicos y el riesgo de CaMa. Encontraron que el consumo de β -caroteno y suplementos de éste así como luteína y zeaxantina de alimentos, tuvieron una débil asociación inversa con el riesgo de CaMa en mujeres premenopáusicas sin antecedentes familiares pero la asociación fue mayor si las pacientes presentaban historia familiar de

Tabla 5. Análisis del riesgo de la ingestión de carotenoides y CaMa

α-CAROTENO	CASOS V/S SANAS	LESION BENIGNA V/S SANAS
RAZÓN DE MOMIOS	0.8	0.9
X ²	-0.30	-0.21
IC	3.25 – 0.19	2.36 – 0.35
β-CAROTENO		
RAZÓN DE MOMIOS	0.8	0.38
X ²	-0.30	-1.78
IC	3.25 – 0.19	1.09 – 0.13
LICOPENO		
RAZÓN DE MOMIOS	0.72	0.74
X ²	-0.47	-0.62
IC	2.74 – 0.19	1.85 – 0.29
LUTEINA		
RAZÓN DE MOMIOS	0.8	0.61
X ²	-0.30	-0.95
IC	3.25 – 0.19	1.64 – 0.23
CAROTENOIDES TOTALES		
RAZÓN DE MOMIOS	0.72	0.71
X ²	-0.39	-0.95
IC	2.66-0.19	1.91-0.26

X²: chi cuadrada

IC: intervalo de confianza

Para cada carotenoide se analizó el riesgo a través de la razón de momios. X² y el IC permiten aceptar Ho.

CaMa. En mujeres posmenopáusicas no se encontró asociación entre CaMa y la ingestión de carotenoides específicos. Algunos estudios no han encontrado asociación entre el consumo de carotenos y el riesgo de padecer lesión benigna de mama, ya sea del tipo proliferativa o no proliferativa. (Sesso *et al.*, 2005).

Otros estudios han observado que el β -caroteno, en dosis muy altas, puede comportarse como agente promotor de cáncer de pulmón o colorectal en fumadores o en personas con este tipo de cáncer ya iniciado (Omenn *et al.*, 1996; Baron *et al.*, 2003). Sin embargo, otros autores han sugerido que la ingestión de carotenoides de la dieta presenta una relación inversa con el desarrollo de algunos tipos de cáncer como próstata y mama (Levy *et al.*, 1995; Giovanucci, 1999; Toniolo *et al.*, 2001, Terry *et al.*, 2002; Nkondjock y Ghadirian, 2004).

Los factores genéticos, étnicos y alimentarios juegan un papel importante en el desarrollo de cáncer de mama (Zamora *et al.*, 2001; Moorman y Terry, 2004). La población estudiada de Querétaro presentó un perfil epidemiológico similar al encontrado en otras partes de mundo. Sobresale la incidencia de cáncer invasor ductal, principalmente en mujeres mayores de 50 años y de lesiones en mama en mujeres adultas jóvenes, principalmente mastopatía fibroquística, a las que habrá que prestar más atención en el Sector Salud ya que dichas lesiones pueden progresar a CaMa.

En el presente estudio se determinó que los niveles de carotenoides que la dieta mexicana proporciona no representan riesgo para padecer CaMa, aún cuando esta población consume mayor cantidad de licopeno que otras. Por el contrario, los resultados obtenidos sugieren un papel protector de carotenoides dietarios, principalmente licopeno, contra CaMa y β -caroteno contra el riesgo de sufrir lesiones benignas.

9. CONCLUSIONES

La mayor proporción de casos de CaMa se encontró en mujeres entre 50 y 70 años. El cáncer más común fue el ductal infiltrante para ambos grupos de edad, principalmente en mujeres entre 50 y 70 años. El cáncer ductal *in situ* se presentó principalmente en mujeres entre 35 y 49 años. Lo anterior sugiere que el cáncer *in situ* puede progresar a invasivo con el tiempo.

La mayor proporción de lesiones benignas se encontró en mujeres entre 35 a 49 años. La lesión benigna más común fue la mastopatía fibroquística. Dada la alta proporción de mujeres entre 35 y 49 años con lesión benigna, es importante considerar que la mastopatía fibroquística puede progresar a CaMa con el tiempo. El fibroadenoma fue la segunda lesión benigna más común y se presentó mayormente en mujeres de 50 a 70 años.

Los carotenoides más consumidos por la población fueron el β -caroteno (zanahoria y brócoli) y licopeno (puré de jitomate).

Considerando la muestra total estudiada, no se observaron diferencias estadísticas para el consumo de α -caroteno y licopeno entre casos y controles así como entre lesiones benignas y controles.

La ingestión de β -caroteno y luteína fue mayor en personas con CaMa respecto a los controles sanos y esta misma tendencia se observó en el grupo de 50 a 70 años.

La ingestión del total de carotenoides fue alta en las mujeres con CaMa respecto a los controles. Este resultado puede estar influenciado por las altas ingestiones de β -caroteno y luteína por este mismo grupo de personas. Lo anterior sugiere que el consumo de β -caroteno y luteína no parece estar asociado a la protección contra CaMa.

No se encontró asociación entre una alta ingestión de carotenoides y el riesgo de padecer CaMa o lesión benigna. La razón de momios calculada para la ingestión de carotenoides respecto a padecer CaMa o lesión benigna fue menor a 1.0 para todos los carotenoides, lo que supone que el consumo de estos antioxidantes no representa un riesgo.

El carotenoide que presentó menor razón de momios al analizar los datos de CaMa fue el licopeno al igual que el total de carotenoides. Este resultado sugiere una mayor participación de dicho carotenoide en la protección contra CaMa.

En pacientes con lesiones benignas, el carotenoide con menor razón de momios fue el β -caroteno seguido de la luteína. Lo anterior sugiere que el consumo de estos carotenoides protege contra el padecimiento de lesiones benignas en mama.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo sugieren que la ingestión de carotenoides a través de la dieta mexicana no representa riesgo y pudiera tener una función protectora contra el padecimiento de lesiones benignas en mama o CaMa.

Se considera que es importante tomar en cuenta variables confusoras como la edad, antecedentes heredo-familiares, entre otras, para determinar con mayor precisión la razón de momios y con ello establecer el riesgo o protección de la ingestión de carotenoides en CaMa. Asimismo, es necesario incrementar el tamaño de la muestra para determinar con mayor exactitud el tipo de asociación entre la alta ingestión de carotenoides frente a CaMa. Futuros estudios se enfocarán en determinar con mayor precisión el papel que tiene el consumo de este tipo de antioxidantes dietarios respecto a la protección contra éste y otros tipos de cáncer en la población Mexicana.

10. REFERENCIAS

- ACS. American Cancer Society, Inc. 2007.
http://www.cancer.org/docroot/ESP/content/ESP_5_1x_Que_es_5.asp
Última consulta 15 de Enero de 2007
- Aguirre B, Cifras P, Garrido C, Neira P, Ortega D. 2000. Radiología Mamaria. Revista chilena de radiología 6(4). <http://www.imagenologia.cl> Última revisión 4 Mayo 2007
- AHRQ. Agency for Healthcare Research and Quality. 2005. Las primeras etapas del cáncer de seno ¿Cuáles son sus opciones si tiene que operarse?
<http://www.ahrq.gov/consumer/brcanchoicesp.pdf>. Última consulta 4 Junio 07
- Alvídrez-Morales A, González-Martínez BE, Jiménez Salas Z. 2002. Tendencias en la producción de alimentos: Alimentos Funcionales. Revista Salud Pública y Nutrición 3(3) http://www.respyn.uanl.mx/iii/3/ensayos/alimentos_funcionales.html. Última consulta 28 Mayo 07
- Alzamora SM, Salvatori D, Tapia MS, López-Malo A, Welte-Chanes J, Fito P. 2005. Novel Functional Foods from Vegetable Matrices Impregnated with Biologically Active Compounds. Journal of Food Engineering 67:205-214
- Arab L, Steck Scout S, Bowen P. 2001. Participation of Lycopene and Beta-Carotene in Carcinogenesis: Defenders, Aggressors, or Passive Bystanders? Epidemiology. Reviews. 23:211-230
- Baron JA., Cole BF, Mott F, Haile R, Grau M., Church TR, Beck GJ, Greenberg ER. 2003. Neoplastic and Antineoplastic Effects of β -Carotene on Colorectal Adenoma Recurrence: Results of a Randomized Trial J Natl. Cancer Inst. 95:717-722
- Barret C. 1993. Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. Environmental Health Perspectives. 100:9-20
- Bermudez O, Ribaya-Mercado J, Talegawkar S, Tucker C. 2005. Hispanic and non-hispanic white elders from Massachusetts have different patterns of carotenoid intake and plasma concentrations. Journal of Nutrition 135:1496-1502
- Bourges RH, Casanueva E, Rosado JL. 2005. Recomendaciones de Ingestión de Nutrientes para la Población Mexicana. Bases Fisiológicas. Editorial Médica Panamericana. Tomo I. México DF. pp. 36-37
- Burri BJ, Neidlinger TR, Clifford AJ. 2001. Serum Carotenoid Depletion Follows First-Order Kinetics in Healthy Adult Women Fed Naturally Low Carotenoid Diets. Journal of Nutrition 131:2096-2100

- Cárdenas Sánchez J, Sandoval Guerrero F. 2006. Segunda revisión del consenso nacional sobre el diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. *Revista Mexicana de Mastología* 1(1):13-38
- Céspedes Cabrera T, Sánchez Serrano D. 2000. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. *Rev. Cubana de Cardiol.* 14(1):55-60
- El-Agamey A, Lowe GM, McGarvey DJ, Mortensen A, Phillip DM, Truscott TG, Young AJ. 2004. Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 430:37-48
- El-Sohemy A, Baylin A, Kabagambe E, Ascherio A, Spiegelman D, Campos H. 2002. Individual carotenoid concentrations in adipose tissue and plasma as biomarkers of dietary intake. *American Journal of Clinical Nutrition.* 76:172-179
- Gerber B, Müller H, Reimer T, Krause A, Friese K. 2003. Review. Nutrition and Lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 79:265-276
- Giovannucci E. 1999. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute.* 91(4):317-331
- Goodwin TW. 1986. Metabolism, nutrition, and function of carotenoids. *American Review of Nutrition.* 6:273-297
- Greenwald P, Mc Donald S. 1997. Cancer Prevention: The roles of diet and Chemoprevention. *Cancer Control Journal.* 4(2) <http://www.moffitt.org/moffittapps/ccj/v4n2/article2.html>. Última consulta 28 Mayo 07
- Hartmann L, Sellers T, Frost M, Lingle W, Degnim 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
- Holden JM, Eldridge AL, Beecher GR, Buzzard IM, Bhagwat S; Davis CS, Douglass LW, Gebhardt S, Haytowitz D, Schakel S. 1999. Carotenoid Content of U.S. Foods: An Update of the Database. *Journal of Food Composition and Analysis.* 12:169-196
- <http://elmundosalud.elmundo.es/elmundosalud/especiales/cancer/mama2.html>
Última consulta 5 Junio 07
- http://www.imss.gob.mx/dpm/dties/Celula.aspx?ID=SC06_00_00_03_03_1&OPC=opc07&SRV=A2004 Estadística en Salud 2004 del IMSS. Última consulta 14 Julio 2007

- <http://www.iqb.es/ginecologia/atlas/mama/examen/examen01.htm>
Última consulta 5 Junio 07
- <http://scgd3murcia.iespana.es/scgd3murcia/MAMABENIGNO.htm>. Última consulta 17 Julio 07
- <http://www.uchile.cl/bioetica/doc/declagen.htm> Última consulta 5 Junio 07
- IMSS. Instituto Mexicano del Seguro Social. 2004. Detección y atención integral del cáncer de mama. Guía Técnica. pp 13-92
- Institute of Medicine. 2005. <http://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamina.asp> Última consulta 18 Julio 07
- INEGI. 2004. Morbilidad por tumores malignos. Base de datos 2004 <http://www.inegi.gob.mx> Última consulta: 17 de octubre 2006
- INEGI. 2005. <http://www.inegi.gob.mx> Última consulta: 30 de mayo 2007
- Khachik F, Askin FB, Lai K. 1998. Distribution, bioavailability and metabolism of carotenoids in humans. En: *Phytochemicals: a new paradigm*. Bidlack WR, Omaye ST, Meskin MS, Jahner D, editores. Lancaster, PA: Technimin Publishing Co. pp 77-96
- Klauning J, Kamendulis LM. 2004. The roles of oxidative stress in carcinogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 44:239-267
- Kohlmeier L, Simonsen N, Mottus K. 1995. Dietary Modifiers of Carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 103(8):177-184
- Levy J, Bosin E, Feldman B. 1995. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr. Cancer*. 24: 257-266
- Lombardía J, Rodríguez I, Carreira MC. 2002. *Guía Práctica en Patología Mamaria*. Ediciones Ergon S.A. Madrid, España. pp 19-424
- 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
- McCullough M, Giovannucci EL. 2004. Diet and cancer prevention. *Oncogene*. 23:6349-6364
- McTiernan A. 2003. Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist*. 8:326-334

- Meléndez-Martínez A, Vicario IM, Heredia F. 2004a. Importancia nutricional de los pigmentos carotenoides. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 54(2):149-154
- Meléndez-Martínez A, Vicario IM, Heredia F. 2004b. Estabilidad de los pigmentos carotenoides en los alimentos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 54(2):209-215
- Moorman P, Terry PD. 2004 Consumption of diary productos and the risk of breast cancer: a review of the literature. *American Journal of Clinical Nutrition*. 80:5-14
- Muñoz de Chávez M, Chávez A, Calvo C. 1999. Necesidades de Investigación en Carotenoides en América Latina. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 49(1):85-88
- NCCN. National Comprehensive Cancer Network. 2005.
http://www.nccn.org/patients/patient_gls/_spanish/_breast/2_types.asp
 Última consulta 16 de Enero de 2007
- Nkondjock A, Ghadirian P. 2004. Intake of specific carotenoids and essential fatty acids and breast cancer risk in Montreal, Canada. *American Journal of Clinical Nutrition*. 79:857-864
- NOM. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. <http://www.guanajuato.gob.mx/ssg/prescripcion/normas/041SSA202.pdf> Última consulta 5 Junio 07
- 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
- Olvera Calzontzin P. 2007. Efecto *in vitro* de carotenoides sobre la proliferación y sobrevivencia de células de cáncer de mama. Tesis de Licenciatura en Biología. Universidad Autónoma de Querétaro. pp. 44-56
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, Keogh JP, Meyskens FL, Valanis B, Williams JH, Barnhart S, Hammar. 1996. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *The New England Journal of Medicine*. 334, 1150-1155
- Organización Mundial de la Salud (OMS). 2005. ¿Aumenta o disminuye el número de casos de cáncer en el mundo? <http://www.who.int/features/qa/15/es/index.html>. Última consulta 5 Junio 07
- Paiva SAR, Russell RM. 1999. Beta-carotene and other carotenoids as antioxidants. *J Am Coll Nutr*. 18(5):426-433

- Palozza P. 1998. Prooxidant Actions of Carotenoids in Biologic Systems. *Nutrition Reviews*. 56(9):257-265
- Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. 2005. Global cancer statistics, 2002. *CA A Cancer Journal for Clinicians*. 55:74-108
- Pérez LM. 2000. Estrés Oxidativo: La Paradoja del Oxígeno. *Revista Cubana Endocrinol*. 11(3):139-142
- Ponder B. 2001. Cancer genetics. *Nature*. 411:336-341
- 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
- Salganik R. 2001. The benefits and Hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *Journal of the American College of Nutrition*. 20(5):464S-472S
- Schabath MB, Grossman HB, Delclos GL, Hernandez LM, Day RS, Davis BR, Lerner SP, Spitz MR, Wu X. 2004. Dietary Carotenoids and Genetic Instability Modify Bladder Cancer Risk. *Journal of Nutrition* 134:3362-3369
- Seifried H, Mc Donald S, Anderson D, Greenwald P, Milner JA. 2003. The antioxidant Conundrum in cancer. *Cancer Research*. 63:4295-4298
- Sesso HD, Buring JE, Zhang SM, Norkus EP, Gaziano JM. 2005. Dietary and Plasma Lycopene and the Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 14:1074-1081
- Svilaas A, Sakhi AK, Andersen LF, Svilaas T, Ström EC, Jacobs DR, Ose L, Blomhoff R. 2004. Intakes of Antioxidants in coffee, wine, and vegetables are correlated with plasma carotenoids in humans. *Journal of Nutrition*. 134:562-567
- Terry P, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. 2002. Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *American Journal of Clinical Nutrition*. 76:883-888
- Tucker K, Chen H, Vogel S, Wilson P, Schaefer E, Lammi-Keefe C. 1999. Carotenoid intakes, assessed by dietary questionnaire, are associated with plasma carotenoid concentration in an elderly population. *Journal of Nutrition* 129:438-445
- Toniolo P, Van Kappel AL, Akhmedkhanov A, Ferrari P, Kato I, Shore RE, Riboli E. 2001. Serum Carotenoids and Breast Cancer. *American Journal Epidemiology*. 153:1142-1147
- Torroella M, Villa Treviño S. 1998. Bases genéticas del cáncer. Fondo de Cultura Económica. Primera edición. México D.F. pp 9-41

- Tsao AS, Kim ES, Hong WK. 2004. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 54(3):150-180
- Wane D, Cecile AL. 2006. Integrative Review of lycopene and breast cancer. *Oncology Nursing Forum*. 33(1):127-134
- World Cancer Research Fund in association with American Institute for Cancer Research. 1997. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. pp 252-286
- Yeum KJ, Russell RM, Krinsky NI, Aldini G. 2004. Biomarkers of antioxidant capacity in the hydrophilic and lipophilic compartments of human plasma. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 430:97-103
- Zhang S, Hunter D, Forman M, Rosner B, Speizer F, Colditz G, Manson J, Hankinson S, Willett W. 1999. Dietary Carotenoids and vitamins A, C and E and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 91(6):547-556
- Zamora Auñón P, Espinoza Arranz E, González Barrón M. 2001. Revisión y Actualización: Oncología. *Medicine* 8(57):3041-3049

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.

**RELACION ENTRE LA INGESTIÓN DE CAROTENOIDES DIETARIOS Y LA
INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA
LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Fecha: _____

Nombre del investigador: _____

Yo _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Entiendo que el estudio no interfiere con el tratamiento médico que corresponda.

Entiendo que el estudio no pone en riesgo mi salud.

Comprendo cuál es mi participación y que ésta es voluntaria.

Entiendo que los resultados de mi estudio me serán entregados, así como que recibiré las recomendaciones pertinentes.

Por lo anterior, presto libremente mi conformidad para participar

Nombre y firma del participante

Firma del investigador

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											
Ternera											
Pollo											
Barbacoa											

Carnitas												
Tacos al pastor												
PESCADO												
Pescado Fresco												
Atún												
Sardinas en aceite												
MARISCOS												
Camarón												
Calamar												
Almeja												
Ostiones												
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
Ciruela 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											