



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

RELACIÓN ENTRE LA INGESTA DE ÁCIDO LINOLEICO CONJUGADO (CLA)
Y EL RIESGO DE DESARROLLAR TUMORES
DE GLÁNDULAS SALIVALES, MAMA Y PRÓSTATA

Trabajo de Tesis para obtener el
Título de Doctora en Ciencias de la Salud
Mención en Nutrición

Licenciada en Nutrición Verónica M. Heinze

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA

2013

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Directora:

Dra. Adriana B. Actis

Integrantes:

Dr. Gabriel E. Acevedo

Dr. Alberto J. Eraso

“La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba no se hace solidaria con las opiniones de esta tesis”. RHCD N° 53/02 y RHCS N° 195/02

ÍNDICE

	Página
Agradecimientos.....	5
Abreviaturas.....	6
Resumen.....	8
Summary.....	10
Capítulo I. Introducción	
Glándulas hormonodependientes.....	12
Tumores.....	12
Definición, clasificación y características.....	12
Etapas de la tumorigénesis.....	13
Tumores de glándulas salivales.....	14
Tumores de glándulas mamarias.....	15
Tumores de glándula prostática.....	16
Asociación entre los tumores hormonodependientes.....	17
Factores de riesgo para el desarrollo de tumores.....	18
Relación entre alimentación y tumores.....	22
Lípidos dietarios y tumores salivales.....	23
Lípidos dietarios y tumores de mama.....	24
Lípidos dietarios y tumores de próstata.....	26
Acido linoleico conjugado (CLA).....	26
Definición.....	26
Isómeros del CLA.....	27
Origen y fuentes alimentarias.....	27
Factores que afectan el contenido de CLA en alimentos fuente.....	29
Base de datos del contenido de CLA en alimentos.....	29
Efectos del CLA sobre la salud humana.....	32
CLA y tumorigénesis.....	32
Investigación de la ingesta alimentaria.....	42
Hipótesis.....	43
Objetivos.....	43

Capítulo II. Materiales y métodos	
Área y período de estudio.....	44
Muestra.....	44
VARIABLES.....	46
Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	49
Análisis estadístico.....	51
Capítulo III. Resultados	
Tumores de glándulas salivales.....	54
Tumores de glándulas mamarias.....	62
Tumores de glándula prostática.....	70
Capítulo IV. Discusión y conclusiones	
Discusión	77
Tumores de glándulas salivales.....	77
Tumores de glándulas mamarias.....	81
Tumores de glándula prostática.....	86
Conclusiones	89
Capítulo V. Bibliografía	
Referencias bibliográficas.....	91
Anexos	102

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Adriana Actis, por su invaluable apoyo, comprensión, estímulo y disponibilidad para guiarme en cada etapa de la investigación.

A los Dres. Alberto Eraso y Gabriel Acevedo, por su disposición y sugerencias que permitieron enriquecer mi inicio en la investigación científica.

A la Mgter. Silvia Joeques, por su asesoramiento estadístico.

A las Dras. Daniela Defagó y Nilda Perovic, por su amistad y contribuciones a esta investigación.

A los médicos Marcelo Ruggieri, Raúl Colla, Carlos Villarreal, Fabián Gómez Balangione, Magaly Pereyra, Eduardo Treiyer y Carlos Previale, por su colaboración en la selección de los pacientes.

A la Lic. María Cecilia Cittadini, por su contribución a este trabajo.

A las instituciones participantes, que facilitaron los recursos necesarios para la realización de esta tesis.

A los pacientes que participaron en el estudio, por su tiempo y predisposición desinteresada.

A mi familia y amigos, especialmente a mi esposo Andrés y a mis hijos Tomás y Lautaro, que me acompañaron y apoyaron en cada etapa de este proyecto.

5-HETE: ácido 5-hidroxiieicosatetraenoico

A: asociación

AA: ácido araquidónico

ADN: ácido desoxiribonucleico

AF: actividad física

AGMI: ácidos grasos monoinsaturados

AGPI: ácidos grasos poliinsaturados

AGS: ácidos grasos saturados

AG*trans*: ácidos grasos de configuración *trans*

AICR: *American Institute for Cancer Research*

ALA: ácido alfa linolénico

CIEIS: Comités Institucionales de Ética en Investigación en Salud

CFCA: cuestionario de frecuencia de consumo alimentario

CLA: ácido linoleico conjugado

DE: desvío estándar

DHA: ácido docosahexaenoico

DPCs: *DNA-protein crosslinks*

EI: eicosanoides

EPA: ácido eicosapentaenoico

ER: receptores de estrógeno

FLAP: proteína de activación de 5- lipooxigenasa.

HACRE: hidroarsenicismo crónico regional endémico

HPB: hiperplasia prostática benigna

HR: *hazard ratio*

IARC: Agencia Internacional de Investigación del Cáncer

IC: intervalo de confianza

IGF-1: factor de crecimiento de la insulina

IMC: índice de masa corporal

INC: Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos

INFOODS: Red Internacional de Sistemas de Datos de Alimentos

INTA: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria

INTI: Instituto Nacional de Tecnología Industrial
IRR: *incidence rate ratio*
I κ B α , inhibidor de kappa B alfa
LA: ácido linoleico
LATINFOODS: Red Latinoamericana de Sistemas de Datos de Alimentos
MNU: N-metil-N-nitrosourea
NA: no asociación
NF- κ B: factor nuclear kappa B
NOS: sin otra especificación
OMS: Organización Mundial de la Salud
OPS: Organización Panamericana de la Salud
OR: *odds ratio*
ORa: *odds ratio* ajustado
ORc: *odds ratio* crudo
PG: prostaglandinas
PhIP: 2-Amino-1-metil-6-fenilimidazol
PPAR: receptores activados por el proliferador de peroxisomas
PR: receptores de progesterona
PSA: antígeno prostático específico
RR: riesgo relativo
TEB: *terminal end buds*
TM: tumores de mama
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
TP: tumores de próstata
TRH: terapia de reemplazo hormonal
TS: tumores de glándulas salivales
UAT: ultra alta temperatura
UNU: Universidad de las Naciones Unidas
VA: ácido vaccénico
VET: valor energético total

Introducción y objetivos: el cáncer es la mayor causa de mortalidad a nivel mundial. La ingesta de CLA ha sido investigada con relación a la tumorigénesis, pero los resultados son aún controvertidos. El objetivo del presente trabajo fue analizar la relación entre la ingesta alimentaria de CLA proveniente de diferentes fuentes y el riesgo de desarrollar tumores salivales, mamarios y prostáticos.

Materiales y métodos: en el estudio de tipo caso-control, participaron 465 personas de ambos sexos y edades comprendidas entre 15 y 80 años, distribuidos de la siguiente manera: 155 casos confirmados histológicamente -40 con tumores salivales (TS), 60 con tumores mamarios (TM) y 55 con tumores prostáticos (TP)- y 310 controles pareados por sexo y edad (± 5 años), todos provenientes de los hospitales Privado y Córdoba de la ciudad de Córdoba, y del Sanatorio Adventista del Plata de la ciudad de Libertador San Martín, Entre Ríos, Argentina, durante los años 2004-2011. Las personas que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado, aprobado por los Comités Institucionales de Ética en Investigación en Salud hospitalarios. Los instrumentos de recolección de datos referidos a cinco años previos fueron: cuestionario basado en aspectos clínico-patológicos, planilla de recolección de datos personales y cuestionario de frecuencia de consumo alimentario cuali-cuantitativo validado (CFCA). La información alimentario-nutricional fue procesada mediante el programa informático *Interfood* v.1.3 y los análisis fueron realizados a través de los paquetes estadísticos *Infostat* 2008 y *SPSS* v.15.0. Se empleó un modelo de regresión logística múltiple para calcular el *Odds Ratio* crudo (ORc) y ajustado (ORa) con un intervalo de confianza (IC) al 95%. Las variables de ajuste fueron: valor energético total (VET), índice de masa corporal (IMC), hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas.

Resultados: se observó una asociación positiva significativa entre un mayor consumo de grasas saturadas y VET y negativa entre la ingesta de grasas poliinsaturadas y CLA aportado por la carne vacuna y el riesgo de TS. Al considerar los TM, se encontró una relación positiva y negativa significativa entre un mayor consumo de grasas saturadas y CLA presente en lácteos y el riesgo de TM, respectivamente. Se detectó una asociación inversa, de menor magnitud, entre CLA total, CLA contenido en carnes y grasas poliinsaturadas y TM. En cuanto a los TP, éstos se asociaron positivamente con un mayor consumo de grasas poliinsaturadas e inversamente con la ingesta de CLA contenido en lácteos, luego de ajustar por otras variables. Con respecto a las variables no nutricionales

estudiadas, se halló una relación positiva entre la residencia en zonas de HACRE y un mayor nivel educativo y TS, y entre un mayor IMC y antecedentes familiares de cáncer y TM. El consumo habitual de bebidas alcohólicas presentó una asociación positiva significativa con el riesgo de TP y negativa para TS y TM, lo cual no resultó consistente al analizar el volumen de alcohol consumido.

Conclusión: los resultados del estudio realizado sugieren que algunos factores nutricionales, como el consumo de ciertos ácidos grasos y CLA y sus alimentos fuente, estarían asociados al riesgo de desarrollar los tumores hormonodependientes analizados, al igual que otros factores no nutricionales relacionados con aspectos biosociodemográficos, hormonales y genéticos. Se sugiere la realización de nuevos estudios a fin de profundizar estos hallazgos.

Introduction and objectives: cancer is the leading cause of death globally. CLA intake has been investigated in relation to tumorigenesis, but the results are still controversial. The aim of this study was to analyze the relationship between dietary CLA intake from different sources and the risk of salivary, mammary and prostate tumors.

Materials and methods: 465 patients of both sexes aged 15 to 80 were included in this case-control study. They were distributed as follows: 155 cases bearing histologically confirmed tumors -40 salivary (ST), 60 mammary (MT) and 55 prostate (PT)- as well as 310 controls paired by sex and age (± 5 years). Patients were selected from those attending Hospital Privado and Hospital Cordoba, in the city of Cordoba, and Sanatorio Adventista del Plata, located in Libertador San Martin, Entre Rios, Argentina, from 2004 to 2011. Those who agreed to participate signed an informed consent approved by the Hospitals' Ethics Committees. The data collection instruments referred to the previous five years were: clinical history, personal data and validated quali-quantitative food frequency (FFQ) questionnaires. Food and nutritional information was processed by *Interfood* v.1.3 software and statistical analyzes were performed by the *Infostat* 2008 and *SPSS* v.15.0 packages. A multiple logistic regression model was used to calculate the crude and adjusted *Odds Ratio* (cOR and aOR) with a 95% confidence interval. The adjusting variables were: total energy intake (TEI), body mass index (BMI), tobacco use and consumption of alcoholic beverages.

Results: significant positive associations were observed between an increased consumption of saturated fats and VET, and negative between polyunsaturated fat and meat CLA intake and the ST risk. As regards MT, significant positive and inverse associations were found between higher consumption of saturated fats and milk CLA and the MT risk, respectively. An inverse association of less scale was detected between total CLA, meat CLA and polyunsaturated fat and MT. PT were positively associated with an increased polyunsaturated fat consumption and inversely with milk CLA intake, after adjusting by other variables. Regarding non-nutritional variables, a positive relationship was found between HACRE residence areas and higher educational level and ST as well as between higher BMI and family history of cancer and MT. Regular alcohol consumption presented a significant positive association with the PT risk and negative with ST and MT, which was not consistent when analyzing the volume of alcohol consumed.

Conclusion: the results of this study suggest that some nutritional factors such as the consumption of certain fatty acids and CLA and its food source as well as biosociodemographic, hormonal and genetic factors could be associated with the risk of the hormone-dependent tumors analyzed. Further studies are necessary in order to verify these findings.

Capítulo I - INTRODUCCIÓN

GLÁNDULAS HORMONODEPENDIENTES

Las glándulas salivales, mamarias y prostáticas son consideradas órganos hormonodependientes, debido a que el crecimiento de sus células depende de la acción de ciertas hormonas, particularmente las sexuales.

Las glándulas salivales son órganos exócrinos que, a través de sus conductos excretores, vierten la saliva en la cavidad bucal ^(193, 210). De acuerdo a su tamaño, se clasifican en menores y mayores. Las primeras, según su ubicación, se clasifican en: labiales, yugales, palatinas y linguales ⁽¹¹⁵⁾. Las glándulas salivales mayores son las parótidas, submandibulares y sublinguales ^(115, 210). La función principal de las glándulas salivales es la de secretar la saliva, la cual favorece el proceso digestivo que se inicia en la cavidad bucal y brinda una acción protectora de los tejidos duros y blandos de la boca ⁽²¹⁰⁾.

Las mamas son dos glándulas sudorales dilatadas y modificadas que se encuentran ubicadas en la parte anterior del tórax, sobre la aponeurosis pectoral y muscular, entre la segunda y sexta costilla. Las funciones de las glándulas mamarias son la lactancia y la función sexual ^(169, 153).

Finalmente, la próstata es una glándula exócrina accesoria mayor que forma parte del sistema reproductor masculino. Está situada debajo de la vejiga, por detrás de la sínfisis pubiana y delante del recto. Su función es la de secretar un líquido que incrementa el volumen del semen, neutraliza la acidez de otras sustancias presentes en la eyaculación y contribuye a la motilidad y viabilidad de los espermatozoides ⁽⁸⁶⁾.

TUMORES

Definición, clasificación y características

Un tumor es un crecimiento de tejido compuesto de células anormales ⁽¹⁷⁾. Según su conducta biológica, los tumores se clasifican en benignos y malignos ⁽¹⁶⁸⁾.

Los tumores benignos presentan un crecimiento lento, generalmente desarrollan una cápsula fibrosa responsable de su incapacidad para infiltrar, invadir o producir metástasis. Sus células son de tamaño y forma homogénea, con núcleo aparentemente normal y usual número y distribución de cromosomas. Según el tejido que les dio origen, éstos reciben

diferentes denominaciones: adenomas (de origen epitelial), lipomas (tejido adiposo) o fibromas (de origen conectivo).

Los tumores malignos, también denominados cáncer, presentan un crecimiento rápido y son causados por mutación de genes celulares (oncogenes) que controlan el crecimiento y la mitosis de la célula. Carecen de plano de separación que los delimite del tejido normal adyacente, lo cual favorece la invasión e infiltración a otras estructuras orgánicas. Según el tejido que les da origen, los tumores malignos se clasifican en carcinomas (de origen epitelial) o sarcomas (de origen conectivo). El sitio original donde se desarrolla un tumor se denomina tumor primario. Los tumores malignos pueden diseminarse a otras partes del cuerpo para formar tumores secundarios (metástasis). Estos tumores secundarios pueden crecer, invadir y dañar tejidos cercanos y extenderse nuevamente ⁽¹⁷⁾.

El cáncer es la patología que cobra más vidas cada año, según lo informado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽⁶³⁾.

Etapas de la tumorigénesis

La formación de un tumor, o tumorigénesis, es un fenómeno gradual que puede evolucionar en el organismo de manera silenciosa durante muchos años, incluso décadas, antes de su detección. Todos los tumores siguen el mismo proceso de desarrollo, el cual se divide en tres etapas:

1- Iniciación. En esta etapa, la exposición de las células a una sustancia determinada produce un daño irreversible en el ADN y la aparición de una mutación. Así, si la exposición a los agentes tóxicos continúa en forma regular, estas células tienen mayores posibilidades de formar tumores. Los rayos ultravioleta, ciertos virus, el humo del cigarrillo y ciertas sustancias presentes en los alimentos tienen la capacidad de iniciar un cáncer. Por otro lado, otras moléculas presentes en los alimentos tienen la propiedad de mantener estos tumores potenciales en estado latente e impedir el desarrollo del cáncer ⁽¹⁹⁾.

2- Promoción. Es el período que va desde la iniciación hasta la aparición de lesiones premalignas en el tejido afectado. Es una etapa esencial para la formación de células tumorales, previamente iniciadas, que experimentan una expansión selectiva con una respuesta menor a señales inhibitorias del crecimiento. La progresión se extiende a lo largo de un largo período de tiempo (de 1 a 40 años) y posiblemente las hormonas, los factores de crecimiento y los niveles de radicales libres desempeñan un papel en esta etapa ⁽⁴⁰⁾.

3- Progresión. Comprende la etapa que se extiende desde las lesiones premalignas formadas hasta el desarrollo de un cáncer evidente. Se produce como consecuencia de múltiples mutaciones que se acumulan de manera independiente en las distintas células ⁽⁴⁰⁾.

Tumores de glándulas salivales

Los tumores de glándulas salivales (TS) constituyen un grupo de neoplasias clínica y morfológicamente diverso. Son tumores poco frecuentes, con una incidencia general anual de aproximadamente 2,5 a 3,0 casos por 100.000 personas en el mundo occidental ⁽¹⁹¹⁾. Las neoplasias malignas de las glándulas salivales constituyen más de 0,5% de todos los tipos de cáncer y aproximadamente de 3 a 5% de todos los casos de cáncer de la cabeza y el cuello ^(191, 134).

Los TS se clasifican en benignos o malignos y pueden afectar tanto a las glándulas mayores como a las menores ^(134, 192).

A continuación, se presenta un resumen de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para los TS ⁽²²³⁾:

BENIGNOS

- Tumor mixto benigno (adenoma pleomorfo)
- Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso)
- Lesión linfoepitelial benigna
- Oncocitoma
- Adenoma monomórfico

MALIGNOS

- Tumor mixto maligno
- Carcinoma adenoideo quístico
- Adenocarcinoma
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma de células acinosas
- Carcinoma epidermoide

De las neoplasias de las glándulas salivales, más del 50% son benignas y tienen su principal origen en la glándula parótida ^(191, 134, 81). Aproximadamente, el 25% de los tumores de la parótida, el 40% de los tumores submandibulares, 50% de los tumores del paladar y más de 90% de los tumores de la glándula sublingual son malignos ^(191, 206).

Entre los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales, los más comunes son el adenoma pleomorfo ⁽¹⁹¹⁾ y el carcinoma mucoepidermoide, respectivamente. Este último comprende alrededor del 10% de todas las neoplasias de las glándulas salivales y aproximadamente el 35% de sus neoplasias malignas ^(191, 87).

Tumores de mama

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) ha estimado que el cáncer de mayor incidencia en Argentina es el de mama en mujeres, con una tasa de 74 casos por cada 100.000 mujeres, seguido por el cáncer de próstata (58,4 x 100.000 hombres) y pulmón (33,7 x 100.000 hombres) ⁽¹⁰⁵⁾.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó que 300.000 mujeres mueren anualmente en América Latina y el Caribe por esta neoplasia, es decir que cada día fallecen 83 mujeres ⁽¹⁷⁰⁾.

Según estadísticas del Ministerio de Salud de la Nación referidas al cáncer, Argentina tiene aproximadamente 18.000 casos nuevos de cáncer de mama cada año. Por otro lado, se ha observado una disminución aparente de mortalidad en los últimos años, lo cual se atribuye al diagnóstico precoz ⁽¹³⁸⁾. Los hombres también pueden desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, los casos masculinos representan menos del 1% del total de tumores mamarios malignos ⁽⁸⁰⁾.

Un estudio sobre incidencia de cáncer en la provincia de Córdoba reflejó que el de mama es la segunda causa de muerte por esta enfermedad en la provincia de Córdoba, siendo la primera causa de muerte en mujeres ⁽⁵²⁾.

Los tumores mamarios (TM) pueden ser benignos o malignos. Se presenta a continuación su clasificación histológica, según el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos ⁽⁹⁹⁾:

BENIGNOS

- **Fibroadenoma**

MALIGNOS

- **Carcinoma, NOS** (sin otra especificación, siglas en inglés).
- **Ductal**: intraductal (*in situ*); invasor con componente predominante intraductal; invasor, NOS; comedón; inflamatorio; medular con infiltración linfocítica; mucinoso (coloide); papilar; escleroso; tubular.
- **Lobular**: *in situ*; invasor con componente predominante *in situ*; invasor.
- **Pezón**: enfermedad de Paget, NOS; enfermedad de Paget con carcinoma intraductal; enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasor.
- **Tumores de mama atípicos**: tumor filoide (*phylloides*); angiosarcoma; linfoma primario.
- **Otro**: carcinoma indiferenciado

Tumores de próstata

El cáncer de próstata es el más común después del de piel y la segunda causa principal de muerte después del cáncer de pulmón entre los hombres de los Estados Unidos. La Sociedad Americana contra el Cáncer estimó, en el año 2011, 240.890 nuevos casos de cáncer de próstata diagnosticados en los Estados Unidos y 33.720 muertes por esta patología ⁽⁹⁾.

La tasa de incidencia del cáncer de próstata es muy variable en todo el mundo, registrándose los valores más altos en los países desarrollados de América del Norte, Oceanía y Europa. La amplia utilización del antígeno prostático específico (PSA) ha contribuido en la detección de los tumores ⁽¹⁰⁵⁾.

La incidencia de cáncer de próstata en América Latina varía según la región. Los datos oficiales indican que los casos nuevos van en aumento en algunos países ⁽¹⁰⁵⁾. En la provincia de Córdoba, la tasa de incidencia de cáncer de próstata es ligeramente superior a aquellas reportadas por la provincia de Buenos Aires y Entre Ríos. En cuanto a la distribución espacial, se ha encontrado un patrón estrictamente urbano para este tipo de cáncer ⁽⁵²⁾.

Las tasas de mortalidad por cáncer de próstata han ido disminuyendo en muchos países desarrollados como Australia, Canadá, Reino Unido, Italia y Noruega, en parte debido a la mejora en el tratamiento con intenciones curativas. En contraste, países de Asia y Europa Central y Oriental presentan tasas de mortalidad en aumento ⁽¹⁰⁵⁾.

Un 20% de los hombres mayores de 40 años presenta datos histológicos de hiperplasia prostática benigna, valor que aumenta a 70 y 90% a los 60 y 70 años de edad, respectivamente. Se ha demostrado que el agrandamiento de la próstata se relaciona con la acción de las hormonas sexuales. Los andrógenos, necesarios para un normal funcionamiento de la glándula prostática, también han sido involucrados en la enfermedad al igual que los estrógenos, implicados en la hiperplasia de las células del estroma y el desarrollo del adenoma ^(168, 202, 162).

Los tumores de próstata (TP) pueden ser benignos o malignos. Se presentan a continuación los tipos histológicos de cada uno de ellos:

BENIGNOS ⁽¹⁶⁸⁾

- **Hiperplasia prostática benigna (HPB)** o hiperplasia nodular.

MALIGNOS ⁽⁴⁹⁾

- **Adenocarcinoma**
- **Carcinoma intralobular acinar**
- **Carcinoma ductal**
- **Tumores de células pequeñas**
- **Carcinoma de células claras** (similares a las del carcinoma renal)
- **Carcinoma mucinoso**

Más del 95% de los tumores malignos de la próstata corresponden al adenocarcinoma, frecuente en los hombres mayores de 50 años de edad. Entre los tumores malignos de adultos, ningún otro tipo de cáncer se relaciona con la edad como el cáncer de próstata, por lo que constituye su principal factor de riesgo ^(49, 105).

Asociación entre los tumores hormonodependientes

Según los registros a nivel mundial, los TM son los que afectan con mayor frecuencia a las mujeres, mientras que los TP ocupan el segundo lugar en importancia en hombres ⁽²²¹⁾. Las neoplasias salivales tienen una incidencia muy inferior, pero algunas formas de presentación malignas están asociadas a un mal pronóstico ⁽⁵⁾.

Se ha encontrado que diversos tipos de TM y TP presentan analogía histológica con algunos TS. Las glándulas salivales parecen ser un sitio de elección para el desarrollo de segundos tumores primarios, particularmente de próstata en los varones adultos y de mama en mujeres ^(159, 178). Se ha demostrado que una mujer portadora de un TS primario tiene un riesgo de dos a cinco veces mayor de desarrollar un segundo tumor primario de mama, tanto benigno como maligno ^(2, 97). Además, los tumores malignos mamarios y prostáticos pueden originar metástasis en glándulas salivales.

Todo ello, como así también las similitudes en la morfología y mecanismos celulares de las glándulas, sugiere una probable asociación entre estos tumores ⁽⁵⁾ considerados hormonodependientes porque requieren de la presencia de ciertas hormonas sexuales -estrógeno, progesterona y testosterona- para crecer y/o diseminarse ⁽¹⁶⁸⁾.

Es importante considerar esta asociación, tanto en la investigación de los factores de riesgo como en las medidas de prevención de cualquiera de estos tumores.

Factores de riesgo para el desarrollo de tumores

Cada una de las etapas de la tumorigénesis es el resultado de la influencia de múltiples factores; algunos de ellos dependen de la constitución genética de las personas, mientras que otros, de carácter exógeno, se relacionan con su entorno y modo de vida ⁽⁸⁾. Se ha estimado que entre el 90 y 95% de los casos de cáncer humano se vincula a factores ambientales y sólo el 5-10% a factores genéticos ⁽¹⁰⁾.

Los factores exógenos involucrados incluyen: edad, consumo de tabaco y alcohol, sobrepeso y obesidad, exposición a ciertos agentes infecciosos, medicación, radiación, químicos industriales y agentes carcinogénicos contenidos en alimentos y bebidas, entre otros ^(10, 221). Se ha demostrado que los factores ambientales, especialmente los nutricionales, tendrían influencia sobre alteraciones epigenéticas, entendiéndose éstas por cambios heredables en la expresión génica, sin modificaciones en la secuencia de ADN ⁽¹⁹⁶⁾.

Parkin y col. estimaron la fracción de cáncer que afectó a la población del Reino Unido en 2010, atribuible a la exposición pasada a catorce diferentes factores de riesgo relacionados al medio ambiente y al estilo de vida: tabaco, alcohol, cuatro aspectos de la dieta (consumo de carne, frutas y vegetales, fibra y sal), sobrepeso, falta de ejercicio físico, ocupación, infecciones, radiación (ionizante y solar), uso de hormonas e historia reproductiva (lactancia). Se observó que una exposición a estas variables en niveles no adecuados fue responsable del 42,7% de los casos de cáncer en ese país ⁽¹⁵¹⁾.

Los factores de riesgo interactúan de manera conjunta y secuencial para producir tumores ⁽⁵³⁾. A continuación, se describen los factores de riesgo para TS, TM y TP.

▪ Sexo y edad

El sexo femenino o masculino, dependiendo del tipo de tumor, tiene influencia sobre el riesgo de su desarrollo. En cuanto a la edad, en general el riesgo aumenta proporcionalmente a ella para la mayoría de los tumores. La edad promedio de la presentación de los tumores salivales es de 55 años. El 16% de los casos aparecen en pacientes mayores de 30 años y los tumores indiferenciados se observan con suma frecuencia durante la sexta o séptima década de la vida.

El riesgo de padecer cáncer de mama también aumenta a medida que la persona envejece. La mayoría de los casos de cáncer de mama avanzado se encuentra en mujeres de más de 50 años. Por otro lado, las mujeres tienen 100 veces más probabilidades de sufrir cáncer de mama que los hombres ⁽¹³³⁾. Existe una relación directamente proporcional entre el incremento de edad y el mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Antes de los 45

años se diagnostican menos del 0,6% de todos los casos y, a partir de los 65 años, entre el 62-85% ⁽⁶⁴⁾.

▪ **Hábito de fumar**

El consumo de tabaco, en cualquiera de sus formas (cigarrillo, pipa, cigarros, etc.), incrementa el riesgo de cáncer de pulmón, pelvis renal, vejiga, cavidad bucal, faringe, laringe, esófago y páncreas ⁽²¹¹⁾.

El humo del cigarrillo contiene al menos ochenta carcinógenos mutagénicos conocidos, incluyendo al arsénico, cadmio, amonio, formaldehído y benzopireno, cada uno de los cuales actúa mediante un mecanismo particular ⁽¹⁴⁰⁾.

El tabaco también produce estrés oxidativo a células y tejidos, y ocasiona una reducción de los niveles circulantes de numerosos micronutrientes antioxidantes como alfacarotenos, betacarotenos y ácido ascórbico ⁽⁷⁾.

Con relación a los TS, TM y TP, algunos estudios han demostrado la asociación entre el hábito de fumar y estos tumores ^(30, 41, 97), mientras que otros no han hallado dicha asociación ^(190, 6, 27, 157, 215).

▪ **Consumo de bebidas alcohólicas**

Se ha sugerido que el alcohol actuaría como promotor de la tumorigénesis de la cavidad bucal, faringe, laringe, esófago, hígado, colon, recto y mama.

Los mecanismos a través de los cuales el consumo de alcohol tendría efectos cocarcinogénicos no han sido completamente dilucidados, aunque es probable que los eventos incluyan: un efecto citotóxico del acetaldehído, principal metabolito del etanol; incremento en la concentración de estrógeno, importante en la carcinogénesis de mama; producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno; y cambios en el metabolismo del folato. Además, es posible que actúe como solvente de los carcinógenos del tabaco ^(23, 158, 10).

▪ **Antecedentes familiares de cáncer y predisposición genética**

Ciertos tipos de cáncer ocurren más frecuentemente en algunas familias que en otras, lo cual indica cierta predisposición heredada a la aparición del cáncer relacionada a alteraciones de genes, muchos de los cuales aún no han sido identificados. Una historia familiar de cáncer de mama, colon, próstata o pulmón puede incrementar el riesgo de una persona de desarrollar un tumor maligno ⁽¹⁹⁴⁾.

▪ **Factores ocupacionales**

La Agencia Internacional de Investigación para el Cáncer ha identificado 415 carcinógenos conocidos relacionados con la actividad laboral de las personas ⁽³³⁾.

El riesgo de TS es elevado en trabajadores de empresas metalúrgicas y madereras y en mujeres que trabajan en peluquerías y salones de belleza, posiblemente debido a los químicos contenidos en los productos utilizados, los que podrían ser tóxicos ⁽¹⁹⁹⁾.

Ciertos solventes orgánicos, metales, vapores ácidos, agentes esterilizantes, algunos pesticidas, los horarios laborales nocturnos (luz nocturna) y el hábito de fumar incrementan el riesgo de cáncer de mama. Ocupaciones como proveedores de cuidados de salud, empleados de fábricas textiles, metalúrgicas, plástico, etc. son los que presentan mayor riesgo ⁽¹⁸⁷⁾.

La evidencia conecta al cáncer de próstata con los pesticidas, hidrocarburos poliaromáticos y fluidos metálicos o aceites minerales, etc. ⁽³³⁾.

▪ **Factores hormonales**

La presencia de receptores de hormonas sexuales en algunos tumores sugiere que éstos tendrían un rol en su patogénesis y tratamiento ⁽¹³⁷⁾.

Los estudios acerca de la expresión de receptores de estrógenos y progesterona en tumores de glándulas salivales han llegado a resultados controvertidos ^(137, 54). Por otro lado, se ha sugerido que los receptores de andrógenos podrían tener influencia, especialmente en los TS de alto grado, aunque esto requiere de mayor investigación ^(200, 103).

La exposición endógena a estrógenos, relacionadas con las características reproductivas de las mujeres como la edad de menarca y menopausia, práctica de la lactancia materna, nuliparidad, terapia de reemplazo hormonal (TRH), interviene en la etiología del cáncer de mama, dado que estas hormonas favorecen la proliferación y división celular en el tejido mamario ⁽¹⁴⁴⁾.

Los andrógenos influyen en el desarrollo, maduración y crecimiento de la próstata y afectan tanto a la proliferación como a la diferenciación de su epitelio. La testosterona, principal andrógeno circulante, y su metabolito y principal andrógeno tisular, la dihidrotestosterona, son las dos más importantes ⁽⁶⁴⁾.

▪ **Lugar de procedencia**

La ingesta de arsénico en el agua de bebida durante largos períodos de tiempo se ha asociado con una enfermedad denominada hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE), que se caracteriza por lesiones en la piel y alteraciones sistémicas cancerosas y no cancerosas. Se estima que, en América Latina, la población expuesta al arsénico es de 4,8 millones de personas, de la cual cerca de la mitad se encuentra en la Argentina ⁽¹³⁹⁾.

La llanura chaco-pampeana es una de las regiones más grandes conocidas con alto

contenido de arsénico en aguas subterráneas ⁽¹⁵⁴⁾. En el área comprendida por el sudeste de Córdoba, Santiago del Estero, San Luis, Tucumán, Chaco, Santa Fe y parte de la provincia de Buenos Aires, se encuentran acuíferos con contenidos de arsénico que superan concentraciones de 1.000 microgramos por litro ($\mu\text{g/L}$), mientras que la recomendación de la OMS y del Código Alimentario Argentino es de hasta 10 $\mu\text{g/L}$ en el agua de bebida ⁽⁷⁵⁾.

No se han hallado estudios acerca de la relación entre el arsénico y los TS. En un estudio realizado en la provincia de Córdoba, se encontró asociación entre el contenido de arsénico en aguas subterráneas y el riesgo de cáncer de colon en mujeres, y de pulmones y vejiga en ambos sexos. Sin embargo, no se encontró asociación con el cáncer de mama ⁽¹⁾. Por otro lado, hay evidencia *in vitro*, experimental y epidemiológica sobre el efecto de este contaminante medioambiental en la iniciación y/o progresión del cáncer de próstata ⁽²¹⁾.

▪ **Actividad física**

La actividad física (AF) es definida como cualquier forma de movimiento que utilice los músculos esqueléticos. Puede clasificarse, según su intensidad, en vigorosa, moderada, leve o sedentaria; o, según el ámbito donde se desarrolle, en laboral, recreacional, doméstica o para traslado. La combinación de la frecuencia, intensidad y duración es lo que determinará el nivel de AF ⁽²²¹⁾.

Un estilo de vida sedentario ha sido relacionado con la mayoría de las enfermedades crónicas y la evidencia sugiere que el ejercicio físico regular podría reducir la incidencia de varios tipos de cáncer, siendo convincentes los resultados de estudios referidos a cáncer de colon ^(221, 10).

Se ha sugerido que la asociación inversa entre AF y el cáncer de mama se produce a través de múltiples vías biológicas interrelacionadas, que pueden involucrar al tejido adiposo, metabolismo de las hormonas sexuales, resistencia insulínica, adipocinas e inflamación crónica ⁽¹²³⁾.

▪ **Obesidad**

La obesidad, o exceso de grasa corporal, se ha asociado con un incremento de la mortalidad por cáncer de colon, mama (en mujeres posmenopáusicas), endometrio, riñón, esófago, estómago, páncreas, próstata e hígado ⁽²⁸⁾. Se ha observado que los denominadores comunes entre la obesidad y el cáncer incluyen a neuroquímicos, hormonas como el factor de crecimiento de la insulina (IGF-1), leptina, insulina y esteroides sexuales, adiposidad, resistencia a la insulina e inflamación ⁽⁹⁶⁾.

Dado que un exceso de grasa afecta la masa corporal total, se utiliza el índice de masa corporal (IMC), que es la medición del peso en kilogramos dividido por la estatura en

metros elevada al cuadrado (kg/m^2). Este índice ha sido vinculado de manera confiable a la cantidad de grasa corporal. Los puntos de corte principales para la clasificación del estado nutricional han sido acordados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se han basado en los riesgos asociados a tener bajo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$), peso normal ($\text{IMC} 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$), sobrepeso ($\text{IMC} 25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$) u obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$) ⁽²²¹⁾.

RELACIÓN ENTRE ALIMENTACIÓN Y TUMORES

Dentro de los factores ambientales, responsables de un 90% de los casos de cáncer, aproximadamente el 30-35% se asocia a la naturaleza del régimen alimentario de las personas ^(53, 10). Algunos alimentos y bebidas, las sustancias presentes en ellos (o bien su balance en la dieta), los métodos de fabricación, procesamiento, conservación y preparación de los mismos, influirían en el desarrollo del cáncer ^(35, 221).

El segundo reporte de expertos de la Fundación Mundial para la Investigación de Cáncer (WCRF) y del Instituto Americano para la Investigación del Cáncer (AICR) constituye un documento que sintetiza el gran caudal de resultados de estudios epidemiológicos existentes con relación al cáncer y los alimentos, entre otros factores relacionados con esta patología ⁽²²¹⁾.

Luego de analizar miles de estudios a nivel mundial, este reporte concluyó que, de los alimentos de origen vegetal, los cereales, raíces y tubérculos han demostrado ser protectores del cáncer de esófago y el colorrectal. Sin embargo, su consumo también podría ser promotor de cáncer de hígado debido a que ellos pueden contaminarse fácilmente con aflatoxinas. Los vegetales no amiláceos serían protectores contra el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago y estómago; y los vegetales alíáceos, como el ajo, contra el cáncer de estómago y el colorrectal. Las frutas, en general, protegen probablemente del cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, pulmón y estómago ⁽²²¹⁾.

Con respecto a los alimentos de origen animal, existe evidencia convincente de que las carnes rojas y las procesadas se asocian al cáncer colorrectal. Sin embargo, es limitada la evidencia de que las carnes rojas estén relacionadas con cáncer de esófago, pulmón, páncreas y endometrio y que las carnes procesadas se vinculen con cáncer de esófago, pulmón, estómago y próstata. También es escasa la evidencia que relaciona a esos alimentos cocinados a la parrilla, asados o ahumados con el cáncer de estómago. La leche probablemente proteja contra el cáncer colorrectal, mientras que el queso sería promotor del mismo. Hay limitada evidencia que sugiere que un alto consumo de leche y otros

productos lácteos están asociados a cáncer de próstata, la manteca al cáncer de pulmón y los alimentos con grasas de origen animal al cáncer colorrectal ⁽²²¹⁾.

Los alimentos salados se han vinculado con el cáncer de estómago y los azúcares al cáncer colorrectal ⁽²²¹⁾.

El mate sería un promotor de cáncer de esófago, seguramente debido a la alta temperatura en que es consumida la infusión a través de la bombilla metálica. Sin embargo, es limitada la evidencia que relacione al mate con cáncer de boca, faringe y laringe. En cuanto a otras infusiones, es poco probable que el consumo de café tenga un efecto sustancial sobre el riesgo de cáncer de páncreas o riñón ⁽²²¹⁾.

Las bebidas alcohólicas han sido relacionadas con el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, colon y mama ⁽²²¹⁾.

Con respecto a los diferentes patrones alimentarios (dieta mediterránea, occidental, asiática, entre otras), actualmente no es posible realizar afirmaciones firmes sobre la posible relación entre alguno de ellos y el riesgo de cáncer, debido a que los estudios disponibles no coinciden en las definiciones sobre estos patrones y, además, sus resultados no son claros ^(221, 77).

Son escasos los estudios referidos a los TS. Un trabajo realizado en 2008 en Canadá encontró que la ingesta alta de alcohol, frutas, azúcares, lácteos y alimentos amiláceos se asociaron con un incremento, no estadísticamente significativo, del riesgo de estos tumores. Por otra parte, el alto consumo de vegetales y carnes se asociaron a una disminución, no estadísticamente significativa, de esta enfermedad ⁽⁶⁶⁾.

A través de los alimentos, el ser humano incorpora nutrientes y otras sustancias a su organismo, los que pueden comportarse como inhibidores o estimulantes de la tumorigénesis. Dentro de los macronutrientes de la dieta, los lípidos han sido extensamente investigados aunque los resultados, en particular los originados a partir de estudios epidemiológicos, son contradictorios ⁽⁸³⁾, debido a la complejidad de la dieta humana y las potenciales interacciones entre sus diferentes componentes ⁽⁵⁷⁾.

A continuación, se presentan los antecedentes científicos que relacionan a los lípidos con los TS, TM y TP.

Lípidos dietarios y tumores salivales

Se ha encontrado escasa información sobre la relación entre la tumorigénesis de glándulas salivales y los lípidos dietarios. Sin embargo, los resultados de estudios que

asocian a las grasas con el efecto protector o promotor en mama y próstata permiten plantear la hipótesis de una probable relación con estos tumores ^(3,5).

En estudios experimentales con ratones, se ha demostrado que el ácido oleico, un ácido graso poliinsaturado (AGPI) de la familia n-9, tiene actividad protumorigénica; el aceite de pescado, rico en AGPI n-3, tendría un efecto protector en el desarrollo de adenocarcinomas de glándulas salivales; y una dieta rica en ácido linoleico no tendría ningún efecto ⁽⁴⁾. Un trabajo mostró que ratones alimentados con aceite de soja presentaron tumores más voluminosos -aunque muchos de ellos mostraron una remisión posterior- que aquellos que recibieron aceites de maíz, pescado y oleína como fuente de grasa dietaria ⁽⁵⁾.

En estudios tipo caso-control, el consumo de hígado vacuno (3,2% de contenido graso) demostró un posible efecto protector en cáncer de glándulas salivales, aunque se estima que esto se relaciona con el alto contenido de retinol u otras vitaminas, como riboflavina, niacina, tiamina y ácido fólico de este alimento ^(226, 11). La alta ingesta de colesterol, la cual se comportaría como una grasa saturada desde el punto de vista nutricional, se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer de glándulas salivales ⁽⁹³⁾.

Otras investigaciones, referidas al riesgo de tumores de la cavidad bucal y faríngea, han encontrado que no habría una asociación consistente entre esos y la ingesta total de grasas, que las saturadas tendrían una asociación positiva o inversa y las monoinsaturadas, y particularmente el aceite de oliva, estarían asociadas negativa ⁽⁷⁶⁾ o positivamente ⁽²⁰¹⁾ a este grupo de tumores. En cuanto a los alimentos fuente de grasas, algunos estudios encontraron que las dietas donde predominan los productos y las grasas de origen animal estarían asociadas positivamente con el riesgo de tumores de la cavidad bucal ⁽⁵⁶⁾.

Lípidos dietarios y tumores de mama

En cuanto a la ingesta total de grasas y su relación con el cáncer de mama, la evidencia de estudios epidemiológicos prospectivos en mujeres posmenopáusicas mostró efectos inconsistentes, mientras que los estudios tipo caso-control mostraron un mayor riesgo estadísticamente significativo, con lo cual se sostiene que la evidencia es limitada ⁽²²¹⁾.

Sin embargo, ciertos resultados sugieren que no sería la cantidad, sino la calidad de la grasa, lo que influiría en el desarrollo de esta enfermedad ⁽¹⁶⁾. En cuanto al efecto de los lípidos de la dieta y el cáncer, hay que señalar que además de aquellos estudios que se centran en la ingesta de grasa total, se han realizado otros sobre el consumo de ácidos

grasos monoinsaturados (AGMI), AGPI de las series n-3 y n-6, saturados (AGS) y *trans* (AG*trans*).

El consumo de AGMI, especialmente de ácido oleico, ha demostrado una relación inversa con relación al riesgo de cáncer de mama ^(22, 152). Una revisión sistemática y metaanálisis de estudios observacionales, publicados entre 1990 y 2011, reveló que el mayor consumo de aceite de oliva se asoció a un menor riesgo de cáncer de cualquier tipo, independientemente del país de origen. El mayor efecto protector fue encontrado en los estudios referidos a cáncer de mama ⁽¹⁶¹⁾.

Al analizar numerosos estudios de cohorte, McLean y col. no encontraron evidencia sobre una asociación significativa entre la ingesta de AGPI n-3 y la incidencia del cáncer de mama ⁽¹²⁵⁾. Otros autores han encontrado diferencias según las fuentes alimentarias, observándose una asociación inversa con el ácido alfa linolénico (ALA, del inglés *alfa linolenic acid*) proveniente de frutas, vegetales y aceites vegetales, mientras que se observó asociación positiva con este ácido graso proveniente de mezclas de frutos secos y de alimentos procesados ⁽²⁰⁷⁾.

En cuanto a los AGPI n-3 de cadena larga eicosapentaenoico (EPA, del inglés *eicosapentaenoic acid*) y docosaexaenoico (DHA, del inglés *docosahexaenoic acid*), algunos estudios observacionales sobre su ingesta a partir de pescados grasos han mostrado una importante asociación inversa ^(74, 182, 214, 109, 26), pero muchos trabajos no han hallado asociación con cáncer de mama ^(147, 13, 43, 135, 174, 205, 212, 32, 82, 92, 141, 195, 219, 60, 150, 42, 94, 207, 220).

Los AGPI n-6 como el ácido linoleico (LA, del inglés *linoleic acid*) serían promotores del crecimiento tumoral en animales, pero este efecto no ha sido observado en humanos ⁽⁸³⁾.

Por otra parte, varios estudios han analizado la posible relación del cociente de AGPI n-3/n-6 y el papel que podrían jugar en el riesgo del cáncer de mama. En la mayoría de ellos, se ha observado que un cociente de AGPI n-3/n-6 más alto reduciría el riesgo de cáncer de mama ^(127, 82, 183).

El elevado consumo de AGS se ha relacionado de forma positiva con un incremento en el riesgo de cáncer de mama ⁽⁸³⁾.

Numerosos estudios sobre AG*trans* y cáncer de mama y próstata realizados en modelos experimentales y humanos que evaluaron la ingesta y/o niveles tisulares de estos ácidos grasos han obtenido una evidencia débil e inconsistente ^(186, 208). Resulta importante diferenciar las fuentes alimentarias de AG*trans*, ya que aquellos provenientes de la hidrogenación industrial de aceites y de la elevación de la temperatura (mayor a 180°C) a

partir de la cocción tienen efectos sobre la salud humana, los que difieren de los *AGtrans* naturales, provenientes de la biohidrogenación que se produce en los animales rumiantes, como algunos de los isómeros del ácido linoleico conjugado (CLA, del inglés *conjugated linoleic acid*)⁽¹⁶⁶⁾.

Lípidos dietarios y tumores de próstata

La grasa ha sido el componente de la dieta objeto de la mayoría de los estudios relacionados al cáncer de próstata, aunque la literatura no es tan extensa como ocurre en otros tipos de cáncer⁽⁸³⁾. Al igual que con el de mama, existe una correlación entre los índices de mortalidad por cáncer de próstata y la ingesta estimada de grasa total *per cápita*⁽²⁰⁵⁾.

Los análisis ecológicos muestran una asociación positiva entre AGS de origen animal y el cáncer de próstata, relación que se torna débil para los AGPI y AGMI⁽⁶¹⁾.

Los resultados de estudios tipo caso-control y cohorte sugieren que la ingesta de AGMI, incluyendo el aceite de oliva, estaría asociada a una reducción del riesgo de cáncer, principalmente de mama, próstata y colon-recto⁽¹²²⁾. En un estudio reciente realizado en Jamaica, se ha encontrado que un mayor consumo de AGMI, considerando como alimento fuente principal a la palta, se relacionaría con un menor riesgo de cáncer de próstata (tercil 3 vs. tercil 1: OR, 0.39; CI 0.16-0.92)⁽¹⁰⁴⁾.

Numerosos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre el ALA y el riesgo de cáncer de próstata avanzado. Otros AGPI, como el LA y araquidónico (AA, del inglés *arachidonic acid*) no han demostrado asociación con el riesgo de este tipo de cáncer⁽¹¹⁸⁾.

Algunos autores no han encontrado relación entre los AGPI n-3 de cadena larga - EPA y DHA- o el consumo de pescado y el riesgo de cáncer de próstata^(112, 128, 94), mientras que otros han observado asociación negativa de moderada a fuerte^(189, 67, 89).

Finalmente, se ha detectado una reducción del riesgo de cáncer de próstata avanzado a medida que se incrementa el cociente AGPI n-6/n-3, o relación LA/ALA, considerando las principales fuentes en las dietas occidentales⁽¹¹⁸⁾.

ACIDO LINOLEICO CONJUGADO

Definición

El CLA es un término genérico utilizado para denominar a los isómeros del LA, un ácido graso esencial perteneciente a la familia n-6, que tienen dobles enlaces conjugados

⁽¹⁰⁷⁾. El CLA es producido por la biohidrogenación ruminal parcial del LA y/o por la síntesis endógena propia de los tejidos, particularmente de las glándulas mamarias ⁽⁵¹⁾.

Isómeros del CLA

Se han identificado numerosos isómeros del CLA, de acuerdo a la posición y geometría de sus dobles enlaces. Los dos isómeros principales del CLA son el *cis*-9,*trans*-11-CLA -también llamado por consenso “ácido ruménico” ⁽¹¹¹⁾- y el *trans*-10,*cis*-12-CLA. Otros isómeros son: *trans*-7,*trans*-9-CLA; *cis*-9,*cis*-11-CLA; *trans*-9,*trans*-11-CLA; *cis*-10,*cis*-12-CLA; *trans*-10,*trans*-12-CLA; *trans*-11,*trans*-13-CLA; y *cis*-11,*cis*-13-CLA ⁽¹⁰⁷⁾.

En la figura 1 se muestra, en forma comparativa, la estructura química del LA (*cis*-9, *cis*-12 C18:2) y de uno de los isómeros del CLA (*cis*-9, *trans*-11-CLA).

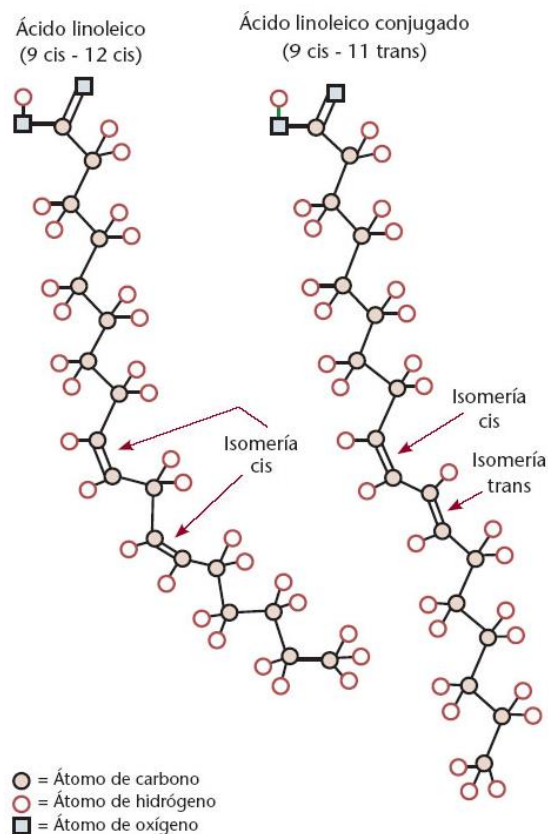


Figura 1. Comparación entre la estructura química del *cis*-9, *cis*-12 LA y *cis*-9, *trans*-11-CLA

Origen y fuentes alimentarias

El CLA es el primer intermediario estable en la biohidrogenación del LA presente en la dieta por acción de una enzima producida por microorganismos del rumen. El rumen es uno de los cuatro estómagos de los animales rumiantes que contiene un gran número de

bacterias, *Butyrivibrio fibrosolvens*, capaces de comenzar la digestión de los alimentos mediante un proceso lento de fermentación. El ser humano es monogástrico, por lo tanto no es capaz de sintetizar CLA, y éste debe ser incorporado a través de la alimentación.

Las carnes y productos lácteos provenientes de animales rumiantes -vaca, oveja y cabra- son las principales fuentes alimentarias del *cis-9,trans-11*-CLA, seguido por *trans-7,cis-9*-CLA, representando el 75-90% y el 10% del contenido de CLA, respectivamente ^(107, 148). Para comprender mejor el metabolismo y la formación del CLA, la figura 2 resume este proceso. Los animales se alimentan de forrajes, de los cuales obtienen AGPI precursores de CLA (como el LA y el ALA). Los mismos, al llegar a la segunda cavidad (rumen), son atacados por las enzimas bacterianas transformándolos en CLA y luego, al llegar al intestino, éste es absorbido e incorporado dentro de la grasa de la carne y de la leche. En la glándula mamaria, también se lleva a cabo una síntesis endógena de CLA a partir de un precursor, el ácido trans-vaccénico (*trans-11* C18:1) por acción de la enzima delta-9-desaturasa ⁽⁸⁴⁾.

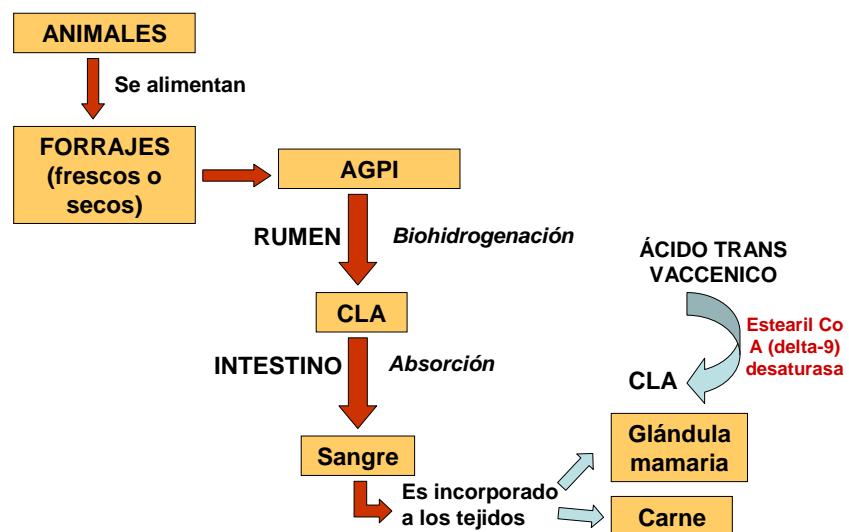


Figura 2. Vías de formación del CLA

Otras fuentes de CLA son los aceites parcialmente hidrogenados, como las margarinas, que contienen especialmente *trans-10,cis-12*-CLA, así como otros isómeros ⁽¹⁰⁷⁾.

Las preparaciones comerciales o suplementos de CLA consisten en una mezcla de los isómeros *cis-9,trans-11* y *trans-10,cis-12* y, en algunas ocasiones, otros isómeros en proporciones variables ⁽²¹⁶⁾.

Factores que afectan el contenido de CLA en alimentos fuente

Un extenso número de estudios ha mostrado que el contenido de CLA en la leche y las carnes es afectado por numerosos factores, tales como: genotipo del animal, edad, dieta y suplementación de la alimentación del ganado ^(51, 116, 48, 164).

Se ha demostrado que una dieta exclusivamente a base de pasturas -también llamada alimentación pastoril- o una dieta con pasturas en forma de forrajes con un pequeño nivel de suplementación con granos, no sólo produce un incremento en la concentración de CLA, sino que también influye en la composición de ácidos grasos, sin causar alteraciones importantes en las características físicas de los productos de rumiantes ^(116, 179, 44).

Los sistemas de alimentación predominantemente pastoriles son utilizados en países como Irlanda, Nueva Zelanda, Australia y Argentina, mientras que los de alimentación a corral son característicos de los Estados Unidos y de algunos países de Europa. Con el objetivo de producir lácteos y carnes con alto contenido en CLA de origen natural, en los últimos años se ha revalorizado el sistema pastoril y, al mismo tiempo, se han desarrollando proyectos de suplementación estratégica del ganado ^(126, 85, 129, 142, 116).

El CLA de la leche y de la carne ha demostrado ser un componente estable bajo condiciones normales de almacenamiento, cocción y procesamiento tecnológico ^(51, 179, 177, 71-73). No se han observado modificaciones en el yogur entero y descremado, helados enteros y descremados y quesos procesados, luego de almacenar estos productos a bajas temperaturas o someterlos a los métodos de procesamiento habituales ^(71-73, 124). Sin embargo, se ha sugerido que los quesos madurados contienen menores cantidades de CLA que aquellos con un periodo de estacionamiento más corto ⁽¹²⁴⁾.

El CLA de la carne se ubica en la grasa intersticial no visible, distribuyéndose a lo largo de las fibras musculares y en depósitos subcutáneos. Esta grasa intramuscular varía entre 25 a 50 gramos por kilogramo (2,5-5%) en carnes magras. Si bien los consumidores considerarían descartar la grasa visible de las carnes y no consumirla, es alta la probabilidad de que la grasa intersticial sea ingerida ⁽⁶²⁾.

Base de datos del contenido de CLA en alimentos

En la actualidad, resulta indispensable que cada país disponga de bases de datos con información confiable y validada sobre la composición de alimentos, tanto naturales como

procesados, que produce, consume, exporta o importa. Estas herramientas son de utilidad para el desarrollo de áreas relacionadas con nutrición y salud ⁽¹⁷⁶⁾. Particularmente a nivel mundial, las bases de datos aportan información imprescindible que permite vigilar y proteger la salud de la población ante los enormes cambios tecnológicos operados en la producción de alimentos y la globalización que ha experimentado el comercio internacional ⁽¹¹⁾.

Los antecedentes disponibles acerca de estudios epidemiológicos y de consumo de CLA, a través de sus alimentos fuente, muestran la utilización de diversos recursos para obtener los datos sobre composición química de CLA. Entre ellos, se pueden mencionar: análisis cromatográfico de alimentos pertenecientes a la canasta alimentaria ⁽²¹²⁾; bases de datos sobre composición de alimentos compilados por universidades y otras instituciones ^(131, 113); datos analíticos no publicados ⁽¹¹³⁾; análisis de alimentos obtenidos de punto de venta (supermercado) o de diferentes sistemas de producción ⁽¹³⁰⁾.

En América Latina, la mayoría de los países ha realizado esfuerzos de diversa magnitud para elaborar tablas nacionales de composición de alimentos. La Red Internacional de Sistemas de Datos de Alimentos (INFOODS) ha sido creada por la Universidad de las Naciones Unidas (UNU) y la FAO para promover la cooperación internacional en la obtención y el intercambio de datos confiables del contenido de nutrientes de los alimentos.

Como centro regional de INFOODS, se creó la Red Latinoamericana (LATINFOODS), y posteriormente, los capítulos nacionales como ARGENFOODS en Argentina ⁽¹⁷⁶⁾. Las tablas de composición química de alimentos que reúne esta base de datos son accesibles desde su página web (<http://www.unlu.edu.ar/~argenfood/>) y contienen información básica del contenido de energía, agua, cenizas y catorce micronutrientes. El contenido en grasas se subdivide en saturadas, monoinsaturadas y poliinsaturadas, pero no se distingue el contenido de cada ácido graso presente.

El descubrimiento y estudio acerca del CLA es relativamente reciente con relación al de otros ácidos grasos de la familia n-6. Seguramente, ésta es una de las razones por las cuales, hasta el momento, no existe en Argentina una base de datos unificada sobre contenido de CLA en productos cárnicos y lácteos, además de considerar el elevado costo que implica el análisis.

Dado que era fundamental para el presente trabajo disponer de una base confiable, oficial y lo más completa posible a fin de introducir dicha información en el programa *Interfood*, herramienta informática del proyecto, se realizó una extensa búsqueda con ese

propósito desde el año 2007. Fue posible encontrar información aislada, sobre contenido de CLA en algunos cortes cárnicos y lácteos de mayor consumo, en trabajos realizados por el Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) y el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI).

En base a lo anteriormente mencionado, la tabla 1 resume los datos disponibles sobre composición química de CLA en alimentos analizados en nuestro país.

Tabla 1. Contenido de CLA en alimentos

Alimento	Contenido de CLA (mg/100 g de producto)
LECHES ⁽¹⁴⁶⁾	
- UAT entera	0,03
- UAT descremada	0,01
- En polvo entera	0,28
- En polvo descremada	0,01
- UAT chocolatada	0,01
QUESOS ⁽¹⁴⁶⁾	
- Procesado	0,20
- Tybo	0,24
- Reggianito	0,33
YOGUR ⁽⁷²⁾	
- Yogur entero	0,032
POSTRES Y FLANES*	
- Postres y flanes enteros	0,02
- Postres y flanes descremados	0,008
CARNES ⁽¹²⁹⁾	
- Pulpa (<i>Longissimus dorsi</i>)	11,33
GRASAS LÁCTEAS ⁽¹⁴⁶⁾	
- Manteca	0,83
- Crema	0,35
OTROS ⁽¹⁴⁶⁾	
- Dulce de leche	0,06

UAT, Ultra Alta Temperatura.

*Datos estimados a partir del contenido relativo de leche entera o descremada. Información brindada por Danone Argentina, 2011.

Efectos del CLA sobre la salud humana

El CLA ha sido estudiado con relación a sus efectos sobre la salud humana. Como propiedades sobresalientes pueden citarse sus efectos sobre la prevención del cáncer, la atenuación de aterosclerosis y de reacciones inmunitarias alérgicas, la disminución en la peroxidación de lípidos y los efectos anti-obesidad del CLA. La investigación sobre estas propiedades benéficas en el ser humano se encuentra en permanente expansión ⁽¹⁸⁾.

Los ácidos grasos dietarios de configuración *trans* elevan los niveles sanguíneos de colesterol total y de colesterol asociado a las LDL. Los AG*trans* provenientes de los aceites parcialmente hidrogenados o de las margarinas han sido asociados a muertes por afecciones coronarias, pero dichos efectos negativos sobre la salud humana no serían atribuibles a los isómeros *trans*-11 C18:1 ó al *cis*-9, *trans*-11 CLA presentes en la leche ⁽¹⁸¹⁾.

CLA y tumorigénesis

Numerosos estudios *in vitro* han demostrado que los isómeros del CLA podrían inhibir las fases de iniciación, promoción y progresión de la carcinogénesis a través de diversos mecanismos, como el control del ciclo celular y acciones antiestrogénicas, antiproliferativas, proapoptóticas y antiangiogénicas ^(65, 83).

Se detallan a continuación los posibles mecanismos celulares por medio de los cuales el CLA tendría estos efectos antitumorales.

Modulación de la proliferación y la muerte celular

La etapa de promoción consiste en la expansión clonal de células iniciadas para formar un tumor benigno. Esta etapa de la carcinogénesis representa un estado premaligno, en el que los tumores se forman como resultado de los desequilibrios entre la diferenciación desregulada, el incremento de la proliferación celular y/o muerte reducida. El CLA disminuye la proliferación de numerosos tipos de células desarrolladas en cultivos. Se ha sugerido que el CLA disminuiría la proliferación celular mediante el bloqueo de la síntesis de ADN y las proteínas del ciclo celular que regulan este proceso.

Como contrapartida a la proliferación celular, la muerte celular puede ocurrir por medio de la necrosis o apoptosis y ofrece protección contra la carcinogénesis. La necrosis generalmente resulta de una agresión o reacción tóxica y activa la inflamación, mientras que la apoptosis comprende el proceso de muerte celular programada que se caracteriza por fragmentación del DNA, condensación de los cromosomas, fragmentación de la membrana nuclear, formación de cuerpos apoptóticos, etc. El CLA dietario induciría la

apoptosis en numerosos tejidos, incluyendo la glándula mamaria, hígado, colon y tejido adiposo ^(20, 65, 213).

Alteración en el metabolismo de fosfolípidos

Las prostaglandinas (PG), metabolitos eicosanoides del AA, han sido implicadas en la tumorigénesis ⁽¹⁰⁷⁾.

El CLA, cuando es administrado como ácido graso libre, compete con otros ácidos para su incorporación en fosfolípidos y modifica la producción posterior de eicosanoides, provocando la disminución de los derivados de la oxidación enzimática del AA en algunos tejidos. Los eicosanoides (EI) modulan la tumorigénesis en muchos tejidos, incluyendo la glándula mamaria, piel, próstata y colon. Ciertos eventos en la carcinogénesis que parecen ser particularmente sensibles a los EI incluyen la proliferación celular, inflamación, inmunidad local y sistémica, agregación plaquetaria y diferenciación de los tejidos ⁽²⁰⁾.

Regulación en la expresión de genes

El CLA puede modular el metabolismo de lípidos, en parte, por un mecanismo dependiente de la activación de los receptores de hormonas nucleares, receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR), los cuales tendrían un efecto protector contra el cáncer de glándula mamaria, colon y próstata ^(20, 213).

Es importante destacar que algunos resultados indican que diferentes isómeros de CLA actuarían a través de distintos mecanismos y tendrían efectos potencialmente opuestos en varias vías metabólicas ⁽¹⁰⁷⁾.

La tabla 2 sintetiza los hallazgos relacionados a las células tumorales de mama y próstata expuestas al CLA. No se han encontrado estudios en los que se relacione a los tumores de glándulas salivales con este compuesto dietario.

En cuanto a los estudios de tipo experimental, el CLA ha demostrado efectos beneficiosos como la reducción significativa de la mutagénesis, formación de tumor y metástasis de tumores mamarios ^(101, 224, 38, 117, 95, 15, 100). Asimismo, el ácido vaccénico (VA, *trans*-11 18:1) -precursor del CLA- produciría un incremento del contenido tisular de CLA a través de su conversión vía la enzima delta-9-desaturasa ⁽¹²¹⁾. En la tabla 3, se presentan los últimos resultados experimentales referidos a los tumores de mama y próstata y su exposición al CLA. Se ha hallado un solo experimento cuyos resultados indican una ausencia de inhibición del tumor prostático con relación a este ácido graso ⁽³⁴⁾.

Son escasos los estudios epidemiológicos que han investigado la relación entre la ingesta de CLA o su concentración en diferentes tejidos y la incidencia de tumores. Desafortunadamente, esos trabajos han arribado a resultados aún menos concluyentes que

los experimentos en animales.

Los resultados de dichos estudios referidos a la ingesta de CLA y sus fuentes alimentarias con relación al riesgo de tumores de mama y próstata se presentan en la tabla 4.

Es importante destacar que no se han hallado estudios experimentales o epidemiológicos referidos a la relación del CLA con los tumores de glándulas salivales. Tampoco se han encontrado resultados de trabajos desarrollados en Argentina acerca de la relación del CLA con algún tipo de tumor.

Tabla 2. Efectos *in vitro* del CLA sobre células tumorales de mama y próstata

Referencia	Líneas celulares	Posible efecto	Exposición	Resultados
Kemp, 2003 ⁽¹⁰⁸⁾	Células cancerosas de mama (MCF7) y colon (HCT116) con p53 tipo salvaje.	Efectos sobre la progresión del ciclo celular.	CLA en diferentes concentraciones o isómeros específicos durante diversos períodos de tiempo.	El CLA inhibió la proliferación celular (<i>t10,c12</i> CLA fue más efectivo que <i>c9,t11</i> CLA). Afectó el ciclo celular en G1. Generó la acumulación de supresores de tumor p53, p27 y p21.
Tanmahasamut, 2004 ⁽²⁰³⁾	Línea celular de mama (MCF-7 ER+).	Antiestrogénico.	Cinco isómeros purificados de CLA y una mezcla de CLA en un rango de concentración de 25-200 μM /L (niveles medio-normal a suprafisiológico-farmacológico).	Los cinco isómeros mostraron una inhibición dosis-dependiente del crecimiento de células cancerosas de mama ER+. Los inhibidores más potentes fueron <i>c9,c11</i> y <i>t10,c12</i> (60% inhibición).
De la Torre, 2005 ⁽⁴⁷⁾	Dos líneas celulares de cáncer de mama (MCF7 y T47D) y adenocarcinoma prostático (PC3).	Antiproliferativo.	Los isómeros CLA <i>c9,t11</i> ; <i>c9,c11</i> ; <i>t9,t11</i> ; <i>t10,c12</i> ; <i>t7,c9</i> ; y <i>c11,t13</i> . Derivados de <i>c9,t11</i> CLA (<i>c8,c11,t13-20:3</i>) y <i>t10,c12</i> CLA (<i>c6,t10,c12-18 :3</i> y <i>c8,t12,c14-20 :3</i>).	<i>t9,t11-18:2</i> y los derivados de CLA exhibieron el mayor efecto inhibitorio de crecimiento de células cancerosas.
Palombo, 2002 ⁽¹⁴⁹⁾	Células de carcinoma prostático humano (PC3).	Antiproliferativo.	Dos preparaciones comerciales de CLA y sus isómeros constituyentes, <i>c9,t11</i> ; <i>c9,c11</i> y <i>t10,c12</i> .	Niveles fisiológicos de dos preparaciones de CLA, y el ácido eicosadienoico conjugado (un producto de elongación del <i>c9,t11</i> CLA), provocaron efectos inhibitorios sobre la proliferación del cáncer.
Ochoa, 2004 ⁽¹⁴³⁾	Células de carcinoma prostático humano (PC3).	Antiproliferativo. Acciones sobre la expresión genética de enzimas y oncoproteínas	<i>c9,t11</i> CLA y <i>t10,c12</i> CLA purificados, y mezcla de estos isómeros en proporción 50:50.	Se observaron efectos antiproliferativos de los isómeros de CLA que se relacionaron a diferentes vías. El <i>t10,c12</i> opera preferentemente a través de la modulación de la apoptosis y el control del ciclo celular, mientras que el isómero <i>c9,t11</i> CLA afecta el metabolismo del AA.
Song, 2006 ⁽¹⁸⁸⁾	Células de carcinoma prostático humano (LNCaP).	Promoción de la apoptosis.	<i>c9,t11</i> CLA y <i>t10,c12</i> CLA purificados en concentraciones de 6, 25, y 50 μM , y mezcla de estos isómeros en proporción 50:50.	Sólo el <i>c9,t11</i> CLA incrementó significativamente la apoptosis inducida por TNF- α (en un 59%), lo cual se correlacionó con una reducción de la actividad de transcripción del NF- κB (en un 35%), actividad de unión del NF- κB (en un 15%), y fosforilación del I $\kappa\text{B}\alpha$ (en un 36%) .

Continuación Tabla 2

<i>Referencia</i>	<i>Líneas celulares</i>	<i>Posible efecto</i>	<i>Exposición</i>	<i>Resultados</i>
Ip, 2000 ⁽¹⁰²⁾	Células de adenocarcinoma mamario de ratas (NMU).	Promoción de la apoptosis.	Mezcla de isómeros de CLA.	El CLA incrementó significativamente el número de células apoptóticas.
Kim, 2005 ⁽¹¹⁰⁾	Células tumorales de mama (MDA-MB-231ER-).	Modulación de la actividad de la 5-lipooxigenasa.	<i>c9,t11</i> y <i>t10,c12</i> CLA.	El <i>t10, c12</i> CLA redujo la producción de 5-HETE a través de la competencia con el sustrato AA y reducción de la expresión del FLAP.

CLA, ácido linoleico conjugado; *c, cis; t, trans*; μM, micro Mol; AA, ácido araquidónico; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; NF-κB, factor nuclear kappa B; IκBα, inhibidor del kappa B alfa; 5-HETE, ácido 5-hidroxicosatetraenoico; FLAP, proteína de activación de 5- lipooxigenasa.

Traducido de: Heinze y Actis 2012 ⁽⁹⁰⁾.

Tabla 3. Efectos de la exposición experimental al CLA en tumores de mama y próstata

<i>Referencia</i>	<i>Tumor</i>	<i>Modelo animal</i>	<i>Tratamiento (dieta)</i>	<i>Resultados</i>
Ip, 2001 ⁽¹⁰¹⁾	Mamario	Rata	Mezcla de isómeros de CLA (<i>c9,t11</i> CLA y <i>t10,c12</i> CLA) o manteca enriquecida con <i>c9,t11</i> CLA.	Suprimió la expresión de ciclinas D1 y A en los TEB y racimos alveolares.
Yang, 2003 ⁽²²⁴⁾	Mamario	Rata	Dieta con 1% CLA.	Redujo la mutagénesis inducida por PhIP (38%).
Lock, 2004 ⁽¹²¹⁾	Mamario	Rata	Dieta enriquecida con VA.	Incrementó el contenido tisular de CLA. Redujo el riesgo de desarrollar lesiones premalignas. Redujo la actividad proliferativa de las células premalignas.
Corl, 2003 ⁽³⁸⁾	Mamario	Rata	Manteca enriquecida con CLA y VA.	Incrementó la acumulación de CLA en la grasa del tejido mamario. Redujo la formación del tumor.
Lavillonniere, 2003 ⁽¹¹⁷⁾	Mamario	Rata	Dietas con 1% del isómero <i>c9, t11</i> o mezclas de isómeros.	Redujo significativamente la masa tumoral (44-45%).
Hubbard, 2003 ⁽⁹⁵⁾	Metástasis de tumor mamario	Ratón	Dietas con <i>c9,t11</i> CLA, <i>t10,c12</i> CLA o una mezcla de ellos.	Redujo el volumen del tumor pulmonar. Redujo la supervivencia de células metastásicas, tanto en la metástasis espontánea como en la implantación.
Banni, 1999 ⁽¹⁵⁾	Mamario	Rata	Dietas con 0,5; 1; 1,5 o 2% de CLA.	Las dietas con 0,5 y 1% de CLA redujeron la densidad de TEB y la producción de tumor mamario.
Ip, 1999 ⁽¹⁰⁰⁾	Mamario	Rata	Manteca con alto contenido en CLA y mezcla de isómeros de CLA a niveles de 0.8%.	Redujo la masa epitelial mamaria (22%) y el tamaño de la población de TEB (30%), suprimió la proliferación de TEB celulares (30%) e inhibió la producción de tumor mamario (53%) durante el desarrollo puberal de la glándula mamaria.
Cohen, 2003 ⁽³⁴⁾	Próstata	Rata	CLA o CLA en combinación con un aislado de proteína de soja rico en isoflavonas.	No se observó inhibición del desarrollo y crecimiento de células prostáticas tumorales.

Continuación Tabla 3

CLA, ácido linoleico conjugado; *c*, *cis*; *t*, *trans*; PhIP, 2-Amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-b] piridina (potente mutágeno y carcinógeno formado a altas temperaturas durante la cocción de la carne); TEB, *terminal end buds* (compartimento proliferativo dentro de la glándula mamaria del ratón, responsable del desarrollo del sistema ductal y sitio de una significativa apoptosis, causante de la canalización de los conductos en desarrollo); VA, *trans*-11 18:1, ácido vaccénico (ácido graso que se convierte en CLA por síntesis endógena, vía la enzima 9-desaturasa); DPCs, DNA-*protein crosslinks* (tipo de daño al DNA, que es utilizado como biomarcador de la exposición a carcinógenos o lesiones malignas tempranas); MNU, N-metil-N-nitrosourea (carcinógeno, mutágeno y teratógeno utilizado para la inducción de cáncer en modelos animales).

Modificado y traducido de: Heinze y Actis 2012 ⁽⁹⁰⁾.

Tabla 4. Estudios epidemiológicos sobre la asociación entre la ingesta de CLA o sus fuentes alimentarias y el riesgo de cáncer de mama o próstata

Referencia	Tipo de estudio	Tumor	País	Seguimiento (años)	Pacientes		Exposición	Resultados ¹
					Casos (n)	Cohorte/Controles (n)		
Voorrips, 2002 ⁽²¹²⁾	Co	Mama	Holanda	6,3	941	62573	CLA total y VA EPA y DHA Leche, manteca y otros lácteos Carne vacuna	+A NA NA NA
McCann, 2004 ⁽¹³¹⁾	Co	Mama	Estados Unidos	5	1122	2036	CLA total c9,t11 CLA	NA en mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas -A en tumores ER- de mujeres premenopáusicas
Larsson, 2009 ⁽¹¹⁴⁾	Co	Mama	Suecia	17,4	2952	61433	CLA total	NA, tanto en el total de casos de cáncer de mama, como al considerar la condición de los receptores hormonales ER/PR.
Park, 2007 ⁽¹⁵⁰⁾	Co	Próstata	Estados Unidos	8	4404	82483	Carne vacuna	NA
Aro, 2000 ⁽¹²⁾	Ca/Cl	Mama	Finlandia		195	208	CLA dietario CLA sérico VA sérico	---A en mujeres posmenopáusicas ---A en mujeres posmenopáusicas ---A en mujeres posmenopáusicas
Chajès, 2002 ⁽²⁹⁾	Ca/Cl	Mama	Francia		241	88	CLA en tejido adiposo mamario	+A
Missmer, 2002 ⁽¹³⁵⁾	Análisis agrupado (8 Co)	Mama	Estados Unidos y Europa occidental	Hasta 15	7379	351041	Productos lácteos y carne roja	NA
Cho, 2003 ⁽³²⁾	Co	Mama	América del Norte	8	714	90655	Carne roja Productos lácteos	NA +A con alta ingesta de productos lácteos enteros

Continuación Tabla 4

Referencia	Tipo de estudio	Tumor	País	Seguimiento (años)	Pacientes		Exposición	Resultados ¹
					Casos (n)	Cohorte/Controles (n)		
Dai, 2002 ⁽⁴³⁾	Ca/Cl	Mama	China		1459	1556	Carne roja Leche	++A, especialmente con carnes rojas fritas o bien cocidas NA
Hu, 2008 ⁽⁹⁴⁾	Ca/Cl	Mama Próstata	Canadá		5039	19732	Carne total Carne roja Carne procesada	+A con cáncer de mama, especialmente en mujeres posmenopáusicas NA con cancer de próstata NA con cancer de próstata o mama NA con cancer de mama ++A con cancer de próstata
Hirose, 2003 ⁽⁹¹⁾	Ca/Cl	Mama	Japón		2385	19013	Carne vacuna Leche	NA --A, especialmente en mujeres posmenopáusicas
Shannon, 2003 ⁽¹⁸²⁾	Ca/Cl	Mama	Estados Unidos		441	370	Carne roja Carne grasa Carne magra Productos lácteos Lácteos enteros Lácteos descremados	+++A ++A -A -A NA -A
Crowe, 2008 ⁽⁴²⁾	Co	Próstata	Europa	8,7	2727	142520	Grasa proveniente de carne procesada Grasa proveniente de productos lácteos	NA ³ NA ³
Sonoda, 2004 ⁽¹⁸⁹⁾	Ca/Cl	Próstata	Japón		140	140	Leche y productos lácteos	NA

Ca/Cl: Caso-control; Co, Cohorte; CLA, ácido linoleico conjugado; VA, ácido vaccénico; ER, receptores de estrógenos; PR, receptores de progesterona.

¹ El nivel de asociación es presentado según la clasificación de riesgo sugerida por la Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer y el Instituto Americano de Investigación del Cáncer (WFCR/AICR 1997): [+++A] asociación positiva fuerte (OR o RR >2, significativa); [++A] asociación positiva moderada (OR o RR 1.5-2, significativa; OR o RR >2, no significativa); [+A] asociación positiva débil (OR o RR <1.5, significativa; OR o RR 1.5-2, no significativa); [---A] asociación negativa

Continuación Tabla 4

fuerte (OR o RR <0.5, significativa); [--A] asociación negativa moderada (OR o RR 0.5-0.75, significativa; OR o RR <0.5, no significativa); [-A] asociación negativa débil (OR o RR >0.75, significativa; OR o RR 0.5-0.75, no significativa) y [NA] no asociación.

² Los resultados son presentados como *Incidence Rate Ratio* (IRR).

³ Los resultados son presentados como *Hazard Ratio* (HR).

Modificado y traducido de: Heinze y Actis 2012 ⁽⁹⁰⁾.

INVESTIGACIÓN DE LA INGESTA ALIMENTARIA

La epidemiología nutricional es una rama de la epidemiología que tiene como objetivo aportar la mejor evidencia científica para entender el papel de la nutrición sobre las causas y la prevención de enfermedades ⁽⁷⁹⁾.

Los diseños de estudios epidemiológicos nutricionales que se han utilizado para examinar las relaciones de las prácticas dietéticas para la salud y la enfermedad incluyen estudios ecológicos, que investigan la dieta y la enfermedad en la población, y estudios de corte transversal -de casos y controles, cohortes y ensayos clínicos-, que abordan estas cuestiones a nivel del individuo. Estos estudios tienen en cuenta la complejidad de los hábitos alimentarios, las correlaciones entre los factores de la dieta y las correlaciones entre los hábitos dietéticos y otros comportamientos que tienen consecuencias para la salud. En la investigación de las enfermedades crónicas, estos análisis pueden ser necesarios para evaluar las exposiciones que abarcan décadas o, incluso, las vidas completas de las personas estudiadas.

En los estudios de casos y controles, los individuos con enfermedad de reciente diagnóstico (pacientes estudiados) son entrevistados en cuanto a su ingesta dietética en el pasado. El objetivo de las entrevistas puede ser el período anterior a que su enfermedad sea diagnosticada o puede extenderse a otros períodos de sus vidas. Además de los datos de las entrevistas, las mediciones se pueden realizar en materiales biológicos, tales como sangre, orina o muestras de tejido. Los datos de pacientes con la enfermedad se comparan con los datos de una muestra seleccionada al azar de los individuos no enfermos de la misma población. Los pacientes control se deben seleccionar de manera que la distribución de factores tales como la edad y el sexo refleje la distribución de dichos factores en la población enferma ^(69, 70).

Los métodos de investigación de la ingesta alimentaria pueden agruparse en prospectivos, que analizan el consumo actual, y retrospectivos, que se centran en la exposición dietética en el pasado ⁽⁴⁶⁾. El método de cuestionario de frecuencia de consumo alimentario cuali-cuantitativo (CFCA) es el principal método retrospectivo empleado actualmente en epidemiología nutricional. Se lo utiliza para estimar el consumo habitual de los individuos porque refleja el consumo a largo plazo y es por ello que es especialmente útil en investigaciones sobre la relación entre la ingesta de alimentos y enfermedades crónicas como el cáncer ^(79, 25).

El CFCA consta de un listado de alimentos de consumo habitual y opciones de frecuencia de consumo (diaria, semanal y mensual) divididas en columnas o categorías que

oscilan desde *nunca o una vez al mes*, hasta *seis o más veces al día*. Recibe el nombre de cuali-cuantitativo porque, además de la frecuencia, se especifica el tamaño de la porción de alimento, lo cual permite calcular la cantidad total ingerida ⁽⁷⁹⁾. Sin embargo, el uso del CFCA presenta algunas desventajas, como la dificultad en la validación de las exposiciones reportadas, en particular las exposiciones en el pasado distante. Además, los pacientes enfermos podrían recordar e informar sobre su dieta de una manera diferente a los controles, un proceso llamado sesgo de recuerdo ^(69, 70, 78).

La hipótesis y los objetivos del presente trabajo fueron planteados en base a las siguientes consideraciones: escasa información disponible acerca de la influencia de los factores nutricionales sobre la tumorigénesis de glándulas salivales; resultados contradictorios de la influencia de las grasas, y en particular del CLA, en los estudios de glándula mamaria y prostática; diferencias entre los hallazgos de los trabajos *in vitro*, experimentales y epidemiológicos en relación con el consumo de CLA y estos tumores.

Hipótesis

Existe una asociación inversa entre la ingesta alimentaria de CLA y el riesgo de desarrollar tumores de glándulas salivales, mama y próstata.

Objetivos

General

Analizar la relación entre la ingesta alimentaria de CLA proveniente de diferentes fuentes y el riesgo de desarrollar tumores salivales, mamarios y prostáticos.

Específicos

- Caracterizar a la población bajo estudio según aspectos biosociodemográficos y nutricionales.
- Valorar, en la población de estudio, el consumo de macronutrientes, AGS, AGMI, AGPI y CLA según su origen (lácteos o carnes).
- Analizar la asociación entre las variables nutricionales y no nutricionales y el riesgo de desarrollar tumores salivales, mamarios y prostáticos.
- Analizar la asociación entre la ingesta de CLA y el riesgo de desarrollar tumores salivales, mamarios y prostáticos.

Capítulo II - MATERIALES Y MÉTODOS

ÁREA Y PERÍODO DE ESTUDIO

El presente estudio forma parte de un trabajo de investigación multicéntrico originado en la Universidad Nacional de Córdoba (UNC) y desarrollado por profesionales de diferentes disciplinas. Ese proyecto marco, titulado *Análisis de biomarcadores tumorales y nutricionales aplicado a las neoplasias salivales y otras hormonodependientes*, se lleva a cabo desde el año 2004 bajo la dirección de la Dra. Adriana B. Actis (CONICET), y ha sido aprobado y financiado por la Secretaría de Ciencia y Tecnología (SeCyT) de la UNC (Resoluciones N° 123/04, 197/05, 162/06, 069/08, 214/10 y 162/12) y por el Ministerio de Ciencia y Tecnología (MinCyT) de la Provincia de Córdoba (Resolución N° 121/08).

MUESTRA

Los pacientes incluidos en el trabajo fueron seleccionados entre las personas que asistieron a las siguientes instituciones de salud: Hospital Privado-Centro Médico de Córdoba y Hospital Córdoba, de Córdoba capital, y Sanatorio Adventista del Plata, de Libertador San Martín, provincia de Entre Ríos.

La muestra estuvo formada por un grupo de **casos**, constituido por los pacientes que presentaban la enfermedad de estudio (tumor salival, mamario o prostático; benigno o maligno), y un grupo de **controles**, formado por personas que no presentaban la enfermedad al momento del estudio.

La selección de los pacientes fue realizada por los médicos Marcelo Ruggieri, Raúl Colla, Carlos Villarreal, Fabián Gómez Balangione, Magaly Pereyra, Eduardo Treiyer y Carlos Previale, quienes los invitaron a participar en el estudio en forma voluntaria.

Los pacientes elegidos por los profesionales médicos fueron informados sobre las características de la investigación e invitados a formar parte de ella. Las personas que aceptaron participar firmaron un consentimiento informado (Anexo 1), el cual fue aprobado por los Comités Institucionales de Ética en Investigación en Salud (CIEIS) de las instituciones participantes.

El consentimiento informado permitió a las personas encuestadas conocer:

- Los propósitos de la investigación y su adecuación a los principios éticos contemplados en normativas nacionales e internacionales para la investigación

biomédica en seres humanos (Declaración de Helsinki y Tokio, entre otras).

- Que la investigación era realizada por personal capacitado (Licenciada en nutrición y/o médico), quien respondería las preguntas y dudas que presentaran los participantes.
- Que la participación en la investigación era voluntaria y los participantes podían decidir, en cualquier momento, no continuar participando de ella.
- Que se garantizaba la confidencialidad de los datos y el uso exclusivo para los objetivos explicitados en la investigación, según lo establecido por la Ley Nacional 25.326⁽⁹⁸⁾.

El consentimiento informado fue firmado por cada uno de los pacientes, el encuestador y un testigo (familiar o acompañante del paciente) y una copia del mismo fue adjuntada a la historia clínica de la institución. En el caso de los pacientes menores de 21 años, el consentimiento fue firmado además por el padre, madre o tutor.

El grupo final de los casos estuvo constituido por 155 personas con diagnóstico de tumores incidentes (benignos y malignos) (Anexo 2) de glándulas salivales (n=40), mama (n=60) y próstata (n=55), confirmados mediante examen anatomopatológico. Se consideraron tumores benignos de próstata a las hiperplasias prostáticas benignas diagnosticadas clínico-ecográficamente o mediante examen anatomopatológico.

El grupo final de controles estuvo conformado por 310 personas, 146 hombres y 164 mujeres, provenientes de las mismas instituciones que los casos y en el mismo período de tiempo. Se consideró una relación de dos controles por cada caso (1:2).

La muestra tomada debió cumplir los criterios de inclusión que se mencionan a continuación.

Para el grupo denominado **casos**:

1. Personas de ambos sexos.
2. Edades comprendidas entre 15 y 80 años.
3. Personas que aceptaron participar y firmaron el correspondiente consentimiento informado.
4. Diagnóstico de tumores (benignos o malignos) salivales, mamarios y prostáticos, sin tratamiento previo.
5. Casos incidentes, es decir, diagnosticados en el marco del estudio.
6. Pacientes asistidos en:
 - Servicios de Urología y Cirugía de Cabeza y Cuello de los hospitales Privado y Córdoba, y Servicios de Ginecología del Hospital Privado,

provincia de Córdoba.

- Sanatorio Adventista del Plata, provincia de Entre Ríos.

7. Período: años 2004-2011

Para el grupo denominado **controles**:

1. Personas de ambos sexos.¹
2. Edades comprendidas entre 15 y 80 años (\pm 5 años con respecto a la edad de las personas pertenecientes al grupo de los casos).
3. Personas que aceptaron participar y firmaron el correspondiente consentimiento informado.
4. Ausencia de tumores benignos o malignos (en cualquier localización).
5. Ausencia de enfermedades digestivas (úlceras gastrointestinales, litiasis biliar, etc.) y/o enfermedades endócrinas o metabólicas, con repercusión sobre el metabolismo de nutrientes (gota, diabetes, etc.).
6. Ausencia de regímenes alimentarios especiales (hipocalóricos, hipercalóricos, etc).
7. Pacientes asistidos en:
 - Servicios de Urología y Cirugía de Cabeza y Cuello de los hospitales Privado y Córdoba, y Servicios de Ginecología del Hospital Privado, provincia de Córdoba.
 - Servicios de Ginecología y Urología del Sanatorio Adventista del Plata, provincia de Entre Ríos.
8. Período: años 2004-2011

VARIABLES

Los tumores de glándulas salivales, mama y próstata fueron consideradas las **variables respuesta**:

- Tumores (salivales, mamarios, prostáticos):
 - Presencia
 - Ausencia

¹ Considerando que el 50-70% de los hombres mayores de 50 años presenta HPB, se consideró la ausencia de sintomatología y un examen digital rectal normal como criterios para seleccionar los controles masculinos.

A su vez y con el propósito de analizar la relación de estos tumores con los factores de riesgo, se consideraron las siguientes **covariables**:

- Sexo
 - Hombre
 - Mujer
- Edad (años)
- Hábito de fumar
 - No
 - Si
- Consumo de bebidas alcohólicas
 - No
 - Si
- Antecedentes familiares de cáncer
 - No
 - Si
- Factores ocupacionales relacionados con la exposición a cancerígenos físicos y químicos actuales
 - No
 - Si
- Factores ocupacionales relacionados con la exposición a cancerígenos físicos y químicos previos
 - No
 - Si
- Factores hormonales (en la mujer)
 - TRH
 - No
 - Si
 - Anticonceptivos orales
 - No
 - Si
 - Lactancia materna
 - No
 - Si
- Factores hormonales (en el hombre)

- Cirugía en genitales
 - No
 - Si
- Tratamiento hormonal
 - No
 - Si
- Lugar de residencia
 - Zona libre de HACRE
 - Zona de HACRE
- Actividad física
 - No
 - Si
- Intensidad (Anexo 3)
 - Leve
 - Moderada
 - Intensa
- Frecuencia (días/semana)
 - 1 a 3
 - 4 a 6
 - 7
- Duración (horas/semana)
 - 1 a 2
 - 3 a 4
 - Más de 4
- IMC (peso/talla²)
- Valor energético total (VET) (kcal/día)
- Consumo de lácteos, carnes y otros alimentos fuente de CLA (g/día)
- Consumo de grasas totales (g/día)
- Consumo de CLA (mg/día)
- Consumo de ácidos grasos (g/día):
 - AGS
 - AGMI
 - AGPI

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Las técnicas empleadas para la recolección de los datos fueron: confección de una historia clínica, registro de factores de riesgo no nutricionales y encuesta alimentaria. Para ello, se utilizaron los siguientes instrumentos: cuestionario basado en aspectos clínico-patológicos (Anexo 4), planilla de recolección de datos personales (Anexo 5) y cuestionario de frecuencia de consumo alimentario cuali-cuantitativo (Anexo 6), respectivamente. Además, se utilizó un atlas fotográfico con modelos visuales de alimentos a fin de facilitar el procedimiento de la cuantificación de las porciones consumidas.

A continuación, se describe cada uno de los mencionados instrumentos:

1. **Cuestionario basado en aspectos clínico-patológicos.** Este instrumento permitió registrar información sobre:
 - a) Datos y antecedentes personales
 - b) Enfermedades actuales y previas
 - c) Tratamientos recibidos a la fecha
 - d) Administración habitual de medicamentos
 - e) Antecedentes familiares de cáncer
 - f) Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer
 - g) Información adicional, como resultados de estudios complementarios y plan de tratamiento.

Los datos de los ítems c, d y g, si bien están contemplados en la herramienta utilizada, no fueron empleados en el presente trabajo.

El cuestionario basado en aspectos clínico-patológicos fue completado por los médicos participantes en el estudio.

2. **Planilla de recolección de datos personales.** Este instrumento contenía preguntas que tenían la finalidad de recolectar datos sobre la exposición a factores de riesgo no nutricionales importantes para analizar la posible relación con el desarrollo de tumores. Ellos son:

- a) Lugar de procedencia
- b) Realización de actividad física
- c) Hábitos tóxicos: hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas
- d) Exposición laboral (previa y actual) a sustancias químicas o radiaciones. Los datos registrados en esta sección de la planilla correspondieron a lo referido por los pacientes, en base a su conocimiento.

Esta información fue recolectada por los encuestadores.

3. Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario cuali-cuantitativo. Este instrumento validado tuvo como objetivo la obtención de información de tipo retrospectiva sobre el consumo habitual de alimentos cinco años previos al momento de realización de la encuesta, considerando el período de latencia entre el consumo de un alimento en particular y sus efectos potenciales sobre la salud ^(155, 69). Se detallan a continuación las características principales del cuestionario:

- Información acerca de la frecuencia de consumo de 257 ítems alimentarios de forma diaria, semanal y mensual.
- Categorías de frecuencia de consumo: nunca, veces por mes, por semana y por día.
- Utilización de un atlas fotográfico con modelos visuales de alimentos, el cual facilitó la determinación del tamaño de las porciones consumidas. Este procedimiento fue necesario para la cuantificación de la ingesta ⁽²⁰⁹⁾. Las porciones se estandarizaron en pequeñas, medianas y grandes y, en cuanto a los alimentos no representados en el atlas, se tomó como estándar la porción de tamaño mediano; para la porción tamaño grande, se le adicionó un 50% y, para la porción tamaño pequeño, se le restó un 50%. Las medidas caseras como cucharadas, tazas y platos, también fueron empleadas para cuantificar las porciones.
- Estacionalidad de frutas y verduras.
- Realización por dos encuestadores entrenados, a ciego.
- Carga y posterior procesamiento de los datos obtenidos a través del programa informático *Interfood* v.1.3.

***Interfood* v.1.3** es un programa informático que tiene como finalidad el procesamiento de la información alimentaria y la generación de datos sobre el consumo dietético -en términos de alimentos, nutrientes y sustancias fitoquímicas- válidos para realizar estudios nutricionales y epidemiológicos.

Este programa se basa en tres componentes fundamentales, cada uno sustentado en una base de datos diseñada en *Microsoft Access* 2000 o superior:

- *CFCA*. La interfaz gráfica es idéntica al cuestionario utilizado para la encuesta en terreno.
- *Base de datos de alimentos*. Fue elaborada a partir de las tablas de composición química de los alimentos. Presentan, por un lado, los alimentos individualmente y por grupos, y por el otro, su contenido en 131 compuestos (macro y micronutrientes y

sustancias fitoquímicas) expresados en mg o μg por cada 100 g de alimento. En el programa, cada uno de ellos se identifica por su nombre y por un código alfanumérico.

- *Base de datos relacional.* Relaciona los datos del CFCA con la base de datos de alimentos. De esta forma, el programa informático calcula, entre otras variables, la cantidad de dichos alimentos, los nutrientes y las sustancias fitoquímicas que una persona consume por día, semana y mes ⁽⁵⁰⁾.

Las características del proyecto marco y los subproyectos que surgieron a partir de él generaron la necesidad de elaborar un manual del encuestador. Ese material constituyó una herramienta básica que proporcionó los pasos metodológicos e información necesaria para la adecuada utilización de los instrumentos y posterior carga de datos. De esta manera, el manual del encuestador brindó un lenguaje común a todos los profesionales que intervinieron en la investigación y permitió la normatización de los procedimientos.

Es importante mencionar que el CFCA es idéntico al cuestionario del programa *Interfood* v.1.3. Al realizar la carga de datos, el encuestador simplemente transfirió el registro, siguiendo los pasos indicados en el manual del encuestador. Luego de ingresar la información, se dio aplicación al programa para obtener los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos registrados en los diferentes instrumentos que se utilizaron en el presente trabajo fueron ingresados a una base de datos elaborada para tal fin (planilla de cálculo del programa Excel).

Para la realización de los análisis, se utilizaron los paquetes estadísticos *Infostat* 2008 y *SPSS* v.15.0. Las variables se agruparon en numéricas y categóricas. Con las primeras se realizó, en primer lugar, un análisis estadístico descriptivo (media, mediana, desvío estándar, mínimo y máximo) y, posteriormente, se aplicaron las pruebas T de Student y de la mediana para muestras independientes a fin de determinar diferencias entre los grupos. Para las variables categóricas, se utilizó la prueba de Chi cuadrado de Pearson para observar si existía asociación entre cada variable y los grupos estudiados (casos y controles). En los análisis aplicados se consideró, como nivel de significación, un valor de $p < 0,05$. Sin embargo, y debido a la variabilidad de los datos encontrados -una situación que es habitual en los trabajos relacionados a las ciencias biológicas- se decidió destacar también los datos donde se hallaron valores de $p < 0,10$ ⁽⁴⁵⁾.

Se empleó un modelo de regresión logística múltiple para analizar el riesgo. Esta prueba permite modelar la relación entre una variable respuesta de naturaleza dicotómica

(presencia o ausencia) con relación a una o más variables independientes o regresoras. Los coeficientes de la combinación lineal que modelan esta relación permiten estimar la razón de productos cruzados (*odds ratio*) para cada variable regresora.

Se calcularon los *odds ratio* crudos (ORc) y ajustados (ORa) con un intervalo de confianza (IC) del 95%, en base a un conjunto de variables de ajuste no nutricionales.

Se consideraron los siguientes puntos de corte para estimar riesgo/no riesgo:

- Variables categóricas: se tuvieron en cuenta los antecedentes acerca del comportamiento de cada variable (promoción o protección del riesgo de desarrollar tumores salivales, mamarios y prostáticos).
- Variables numéricas (edad, IMC, VET y consumo de nutrientes): se emplearon los valores de mediana obtenidos en cada uno de los grupos (salivales, mama y próstata, incluyendo casos y controles).

A continuación se presentan los valores correspondientes a cada una de las variables (tabla 5).

Tabla 5. Puntos de corte utilizados para el análisis de riesgo

Variable	Puntos de corte					
	Riesgo			No riesgo		
	Salivales	Mama	Próstata	Salivales	Mama	Próstata
Edad	> 48	> 50	> 66	≤ 48	≤ 50	≤ 66
IMC	> 25,4	> 24,6	> 27,01	≤ 25,4	≤ 24,6	≤ 27,01
Actividad física		No			Si	
Hábito de fumar		Si			No	
Consumo de bebidas alcohólicas		Si			No	
Antecedentes familiares de cáncer		Si			No	
Lugar de procedencia		Si			No	
Escolaridad	Secundario incompleto o menos			Secundario completo o más		
VET	> 2481	> 2529	> 2714	≤ 2481	≤ 2529	≤ 2714
Grasas totales	> 100,82	> 92,72	> 94,86	≤ 100,82	≤ 92,72	≤ 94,86
AGS	> 40,65	> 15,07	> 15,09	≤ 40,65	≤ 15,07	≤ 15,09
AGMI	< 32,92	< 17,92	< 18,89	≥ 32,92	≥ 19,92	≥ 18,89
AGPI	< 20,91	< 14,86	< 12,58	≥ 20,91	≥ 14,86	≥ 12,58
CLA total	< 90,73	< 87,45	< 79,78	≥ 90,73	≥ 87,45	≥ 79,78
CLA lácteos	< 78,56	< 79,79	< 70,57	≥ 78,56	≥ 79,79	≥ 70,57
CLA carnes	< 8,33	< 6,47	< 6,31	≥ 8,33	≥ 6,47	≥ 6,31

Para la interpretación de las asociaciones halladas entre las distintas variables y el riesgo de desarrollar TS, TM y TP, se consideró la fuerza de las mismas de acuerdo a los valores de OR e IC ⁽²²²⁾:

FUERZA DE ASOCIACIÓN	TIPO DE ASOCIACIÓN	
	<i>Positiva</i>	<i>Inversa</i>
<i>Fuerte</i>	OR >2 (significativa)	OR <0,5 (significativa)
<i>Moderada</i>	OR >2 (no significativa)	OR <0,5 (no significativa)
	OR 1,5-2 (significativa)	OR 0,5-0,75 (significativa)
<i>Débil</i>	OR 1,5-2 (no significativa)	OR 0,5-0,75 (no significativa)
	OR < 1,5 (significativa)	OR >0,75 (significativa)

Capítulo III - RESULTADOS

TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

Se incluyeron 120 personas de ambos sexos, 40 que presentaban tumores de glándulas salivales y 80 controles. La media de edad fue de 47,65 ($\pm 15,91$) y 47,55 ($\pm 15,25$) para los casos y controles, respectivamente.

Las características generales de la muestra, en cuanto a las variables biosociodemográficas, se muestran en la tabla 6. Con respecto a los factores hormonales en hombres, ninguno de ellos presentó antecedentes de cirugía en genitales ni tratamiento hormonal, por lo que no fueron incluidos en la tabla.

El 90% de casos y el 96% de controles refirieron no haber estado expuestos a tóxicos físicos o químicos en su actividad laboral anterior -según el criterio de los propios pacientes- mientras que el 85% y el 94% de los casos y controles, respectivamente, refirieron no estar expuestos a estos factores en su actividad laboral actual. Debido a los altos porcentajes de ausencia de exposición, esa información no se presenta en la tabla.

Tabla 6. Asociación entre variables de riesgo y enfermedad

VARIABLE	Casos (n=40)		Controles (n=80)		p-valor ¹
	n	%	n	%	
Sexo					1,000
Hombre	18	45	36	45	
Mujer	22	55	44	55	
Hábito de fumar					0,293
No	21	52,5	50	62,5	
Si	19	47,5	30	37,5	
Consumo de bebidas alcohólicas					0,055**
No	18	45	22	27,5	
Si	22	55	58	72,5	
Antecedentes familiares de cáncer					0,358
No	14	35	35	44	
Si	26	65	45	56	
Factores hormonales					
En mujeres:					
TRH					0,128
No	21	95,5	36	81,8	
Si	1	4,5	8	18,2	
Anticonceptivos orales					0,848
No	16	72,7	31	70,5	
Si	6	27,3	13	29,5	
Lactancia materna					0,209
No	16	72,7	25	56,8	
Si	6	27,3	19	43,2	

Continuación Tabla 6

VARIABLE	Casos (n=40)		Controles (n=80)		p-valor ¹
	n	%	n	%	
Lugar de procedencia					0,009*
Zona libre de HACRE	31	77,5	75	94	
Zona de HACRE	9	22,5	5	6	
Actividad física					0,599
No	15	37,5	34	42,5	
Si	25	62,5	46	57,5	
Intensidad					0,659
Leve	14	56	21	45,7	
Moderada	9	36	19	41,3	
Intensa	2	8	6	13	
Frecuencia (días/semana)					0,638
1 a 3	14	56	27	58,7	
4 a 6	7	28	15	32,6	
7	4	16	4	8,7	
Duración (horas/semana)					0,397
1 a 2	17	68	25	54,3	
3 a 4	4	16	14	30,4	
Más de 4	4	16	7	15,2	
IMC (kg/m²)					0,675
Bajo peso (<18,5)	1	2,5	1	1,2	
Normal (18,5-24,9)	18	45	38	47,5	
Sobrepeso (25-29,9)	13	32,5	31	38,8	
Obesidad (≥30)	8	20	10	12,5	
Escolaridad					0,001*
Hasta nivel secundario incompleto	21	53	18	23	
Secundario completo o más	19	48	62	78	

¹Prueba de Chi cuadrado de Pearson. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

A partir de los datos recolectados a través del CFCA, se encontró una media de VET de 2759 kcal/día (± 1148) para el total de pacientes estudiados, mientras que para casos y controles fue de 3029 (± 1465) y 2627 (± 939) kcal/día, respectivamente.

Se aplicó el test de la mediana para dos muestras independientes para las variables edad, IMC, VET, consumo de hidratos de carbono, proteínas y grasa total. Sólo se encontró diferencia significativa en el VET entre casos y controles (p<0,080) (tabla 7).

Tabla 7. Edad, IMC, VET y macronutrientes

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Edad (años)	Ca	40	47,65	15,91	48,50	21,00	80,00	>0,999
	Cl	80	47,55	15,25	48,00	20,00	79,00	
IMC (kg/m ²)	Ca	40	25,81	5,24	25,40	15,00	37,20	>0,999
	Cl	80	25,49	3,71	25,46	18,10	34,92	

Continuación Tabla 7

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
VET (kcal/día)	Ca	39	3029	1465	2899	1023	7608	0,080**
	Cl	80	2627	939,85	2432	1223	5653	
Carbohidratos (g/día)	Ca	38	342,92	145,10	321,88	105,89	723,93	0,121
	Cl	80	314,37	145,06	280,43	103,43	806,41	
Proteínas (g/día)	Ca	38	98,68	36,95	101,98	41,12	202,85	0,121
	Cl	80	91,25	31,00	83,97	41,30	180,25	
Grasa total (g/día)	Ca	39	120,99	58,51	116,61	29,25	335,35	0,174
	Cl	80	104,19	41,63	98,20	31,22	274,65	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Máx, valor máximo.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Si bien no se encontró diferencia entre casos y controles en cuanto a consumo de grasa total, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de AGS (p<0,011), donde el valor observado en los casos fue mayor que el de los controles (tabla 8). El valor de AGPI encontrado en los casos evidenció un valor superior al de los controles (p<0,080).

Finalmente, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto al consumo de AGMI, CLA total, CLA proveniente de lácteos y CLA de carnes.

Tabla 8. Consumo de ácidos grasos, CLA total y CLA según fuente alimentaria

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
AGS (g/día)	Ca	39	50,25	25,28	49,81	4,30	121,44	0,011*
	Cl	80	39,92	16,34	39,01	9,36	84,74	
AGMI (g/día)	Ca	38	36,62	16,54	34,16	3,49	90,24	0,699
	Cl	80	34,43	14,09	32,68	8,69	77,29	
AGPI (g/día)	Ca	39	28,33	15,99	24,89	4,91	80,39	0,080**
	Cl	80	22,80	13,24	19,15	4,04	76,27	
CLA total (mg/día)	Ca	39	161,21	160,50	90,73	0,29	586,64	>0,999
	Cl	78	111,10	77,99	90,62	10,40	380,45	
CLA lácteos (mg/día)	Ca	39	148,33	154,23	70,61	0,00	559,31	>0,999
	Cl	78	102,30	76,68	78,64	1,43	375,00	
CLA carnes (mg/día)	Ca	39	11,26	7,42	9,71	0,00	31,72	0,333
	Cl	80	8,70	5,68	7,75	0,00	25,07	

Continuación Tabla 8

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Máx, valor máximo; AGS, ácidos grasos saturados; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; CLA, ácido linoleico conjugado.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Se agruparon los alimentos fuente de CLA según su contenido en lípidos (tabla 9), observándose diferencias estadísticamente significativas en el consumo de los grupos de: leche, yogures enteros y carnes magras y grasas, con una ingesta más elevada en los casos, y en el grupo de leche y yogures descremados, donde el consumo fue superior en los controles.

Tabla 9. Consumo de alimentos fuente de CLA según su contenido en grasas

Alimento (g/día)	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Leche y yogur enteros	Ca	40	111,14	177,75	45,72	0,00	737,33	0,035*
	Cl	79	78,92	120,69	0,00	0,00	424,00	
Leche y yogur descremados	Ca	38	42,66	77,67	0,00	0,00	250,00	0,047*
	Cl	80	103,65	144,12	13,81	0,00	560,00	
Quesos enteros	Ca	40	32,22	28,18	23,38	4,29	118,57	0,704
	Cl	80	36,02	29,04	27,00	1,00	141,33	
Quesos descremados	Ca	40	0,61	2,57	0,00	0,00	14,29	0,172
	Cl	80	4,78	13,67	0,00	0,00	66,67	
Carnes grasas	Ca	39	66,36	57,01	55,71	0,00	226,67	0,078**
	Cl	80	39,31	36,54	31,00	0,00	168,67	
Carnes magras	Ca	40	46,27	33,97	48,10	0,00	160,00	0,018*
	Cl	80	41,24	34,88	33,33	0,00	160,00	
Otros alimentos grasos	Ca	40	15,62	23,85	5,71	0,00	102,86	0,248
	Cl	79	7,90	12,57	2,86	0,00	88,00	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Max, valor máximo.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Leche y yogur enteros incluye: leche entera fluida, leche entera en polvo, leche chocolatada, yogur entero, yogur entero con cereales, yogur entero con frutas. Leche y yogur descremados: leche parcialmente descremada fuida, leche descremada en polvo, leche chocolatada descremada, yogur descremado, yogur descremado con cereales, yogur descremado con frutas. Quesos enteros: blanco entero, tipo Senda, por salud, cremoso, fundido, gruyere, parmesano, ricota. Quesos descremados: blanco descremado, fresco descremado. Carnes grasas: asado de tira, costeleta, costilla, matambre, molida, puchero. Carnes magras: bola de lomo, paleta, cuadril, jamón cuadrado, lomo, peceto, nalga. Otros alimentos grasos: crema de leche, manteca.

La ingesta diaria promedio de lácteos, cortes de carne vacuna y otros alimentos grasos fuente de CLA se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Consumo promedio de alimentos fuente de CLA según casos de TS y sus respectivos controles

Alimento (g/día)	Casos (n=40)		Controles (n=80)		p-valor ¹
	Media	DE	Media	DE	
LECHES, YOGURES Y POSTRES					
Leche entera en polvo	2,63	7,28	0,35	2,19	0,059**
Leche entera fluida	59,74	121,02	61,42	114,76	0,941
Leche parc. descremada	30,85	65,15	66,23	114,67	0,034*
Yogur entero natural	39,47	90,97	17,61	45,41	0,158
Yogur entero con cereales	0,15	0,95	4,75	20,09	0,044*
Yogur descremado	22,54	66,92	31,90	65,65	0,465
Yogur desc. con cereales	5,11	23,98	2,46	11,61	0,512
Yogur desc. con frutas	0,19	1,19	1,52	7,00	0,102
Postre entero	4,72	16,08	2,52	8,59	0,422
Postre descremado	2,29	9,51	1,67	6,5	0,712
Flan entero	6,24	16,54	2,85	9,93	0,237
Flan descremado	3,86	15,37	1,78	6,69	0,418
QUESOS					
Queso blanco entero	5,41	12,76	2,92	6,67	0,251
Queso blanco descremado	0,36	2,26	2,00	7,80	0,083**
Queso fundido	1,12	6,77	0,67	3,30	0,689
Queso senda	3,22	7,17	5,64	12,06	0,172
Queso cremoso	14,26	18,12	14,29	19,93	0,993
Queso gruyere	0,88	2,44	3,69	15,59	0,118
Queso parmesano	3,03	3,15	3,17	4,15	0,849
Queso por salut	4,15	18,49	5,16	17,61	0,771
Queso fresco descremado	0,25	1,30	2,77	9,41	0,021*
Ricota	0,14	0,90	0,48	1,88	0,181
CARNE VACUNA					
Costeleta	40,21	79,59	20,40	32,61	0,137
Cuadril	12,20	17,23	11,02	17,39	0,726
Jamón cuadrado	3,21	10,13	3,85	11,09	0,761
Matambre	2,36	5,40	4,03	7,22	0,157
Carne molida común	11,46	16,91	4,85	7,86	0,023*
Puchero	14,08	30,14	2,53	6,72	0,021*
Lomo	3,93	9,47	5,85	10,11	0,319
Nalga	16,70	20,02	10,08	13,37	0,063**
Paleta	10,23	19,88	10,43	19,03	0,955
Tira de asado	8,90	10,89	8,14	12,48	0,745

Continuación Tabla 10

Alimento (g/día)	Casos (n=40)		Controles (n=80)		p-valor ¹
	Media	DE	Media	DE	
OTROS ALIMENTOS FUENTE DE CLA					
Manteca fresca	9,28	17,62	5,58	12,83	0,242
Dulce de leche común	4,99	13,30	1,96	5,97	0,176
Dulce de leche dietético	0,43	2,71	0,32	1,55	0,809

DE, desvío estándar.

¹Prueba t para muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

En la tabla 11 se presentan los ORc, con un intervalo de confianza de 95%, para los TS con relación a las variables no nutricionales. Se encontró una *asociación positiva fuerte* con las variables lugar de procedencia (zona de HACRE) y el nivel de escolaridad; *asociación positiva débil* con el hábito de fumar y VET; *asociación negativa moderada* con el consumo de bebidas alcohólicas; y no asociación en las variables edad, IMC, actividad física y antecedentes familiares de cáncer.

Tabla 11. Estimación de los valores de Odds Ratio crudo, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p-valor) para las variables no nutricionales y el riesgo de TS

VARIABLE	Glándulas salivales	
	ORc IC	p-valor ¹
Edad	1,051 0,492 – 2,246	0,897
IMC	1,000 0,468 – 2,136	1,000
Actividad física	0,812 0,373 – 1,768	0,600
Hábito de fumar	1,508 0,700 – 3,251	0,295
Consumo de bebidas alcohólicas	0,464 0,210 – 1,025	0,057**
Antecedentes familiares de cáncer	1,444 0,658 – 3,169	0,359

Continuación Tabla 11

VARIABLE	Glándulas salivales	
	ORc IC	p-valor ¹
Lugar de procedencia	4,355 1,351 – 14,039	0,014*
Escolaridad	3,807 1,689 – 8,581	0,001*
VET	1,956 0,895 – 4,271	0,092**

ORc: *Odds ratio* crudo. IC: intervalo de confianza al 95%.

¹Modelo de regresión logística múltiple. *Asociación estadísticamente significativa con ($p < 0,05$).

**Asociación estadísticamente significativa con ($p < 0,10$).

Se estimó el OR crudo para las variables nutricionales y se observó *asociación positiva fuerte* para grasas saturadas; *asociación positiva débil* para grasas totales; *asociación negativa moderada* para grasas poliinsaturadas; *asociación negativa débil* para CLA carnes; y no asociación para grasas monoinsaturadas, CLA total y CLA lácteos.

Al ajustar el OR por las variables VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas, las cuales podrían generar confusión en los resultados, se mantuvo la *asociación positiva fuerte* para grasas saturadas, mientras que no se observó asociación con las demás variables, incluyendo el consumo de CLA total, CLA aportado por lácteos y CLA proveniente de carnes (tabla 12).

Tabla 12. Estimación de los valores de *Odds Ratio* crudo y ajustado, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p-valor) para las variables nutricionales y el riesgo de TS

VARIABLE	Glándulas salivales			
	ORc IC	p-valor ¹	ORa IC	p-valor ¹
Grasas totales	1,671 0,770 – 3,625	0,194	1,235 0,470 – 3,246	0,669
Grasas saturadas	2,848 1,279 – 6,345	0,010*	2,802 1,019 – 7,709	0,046*

Continuación Tabla 12

VARIABLE	Glándulas salivales			
	ORc IC	p-valor ¹	ORa IC	p-valor ¹
Grasas monoinsaturadas	0,856 0,395 – 1,855	0,694	1,166 0,457 – 2,974	0,748
Grasas poliinsaturadas	0,486 0,222 – 1,062	0,071**	0,759 0,303 – 1,902	0,557
CLA total	1,053 0,488 – 2,271	0,896	1,259 0,537 – 2,953	0,596
CLA lácteos	1,053 0,488 – 2,271	0,896	1,289 0,556 – 2,989	0,554
CLA carnes	0,665 0,308 – 1,437	0,299	0,884 0,377 – 2,074	0,777

ORc: *Odds ratio* crudo. ORa: *Odds ratio* ajustado por: VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas. IC: intervalo de confianza al 95%.

¹Modelo de regresión logística múltiple. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

TUMORES DE GLÁNDULAS MAMARIAS

Se incluyeron 180 personas de sexo femenino, 60 que presentaban TM y 120 controles. La media de edad fue de 51,07 ($\pm 16,27$) y 49,48 ($\pm 13,76$) para los casos y controles, respectivamente.

En la tabla 13, se presentan las características generales de la muestra en cuanto a las variables biosociodemográficas.

El 96,7% de casos y el 95% de controles refirieron no haber estado expuestos a agentes cancerígenos físicos o químicos en su actividad laboral anterior -según el criterio de los propios pacientes- mientras que el 95% y el 92,5% de los casos y controles, respectivamente, refirieron no estar expuestos a estos factores en su actividad laboral actual. Debido a los altos porcentajes de ausencia de exposición, esa información no se presenta en la tabla.

Tabla 13. Asociación entre variables de riesgo y enfermedad

VARIABLE	Casos (n=60)		Controles (n=120)		p-valor ¹
	n	%	n	%	
Hábito de fumar					0,144
No	49	81,7	86	71,7	
Si	11	18,3	34	28,3	
Consumo de bebidas alcohólicas					0,165
No	39	65	65	54,2	
Si	21	35	55	45,8	
Antecedentes familiares de cáncer					0,053**
No	18	30	54	45	
Si	42	70	66	55	
Factores hormonales					
TRH					0,520
No	54	90	104	86,7	
Si	6	10	16	13,3	
Anticonceptivos orales					0,320
No	42	70	75	62,5	
Si	18	30	45	37,5	
Lactancia materna					0,596
No	25	41,7	55	45,8	
Si	35	58,3	65	54,2	
Lugar de procedencia					0,826
Zona libre de HACRE	56	93,3	113	94,2	
Zona de HACRE	4	6,7	7	5,8	
Actividad física					0,916
No	27	45	53	44,2	
Si	33	55	67	55,8	
Intensidad					0,167
Leve	24	72,7	36	53,7	
Moderada	8	24,2	25	37,3	
Intensa	1	3	6	9	

Continuación Tabla 13

VARIABLE	Casos (n=60)		Controles (n=120)		p-valor ¹
	n	%	n	%	
Frecuencia (días/semana)					0,016*
1 a 3	24	72,7	38	56,7	
4 a 6	2	6,1	21	31,3	
7	7	21,2	8	11,9	
Duración (horas/semana)					0,815
1 a 2	11	33,3	25	37,3	
3 a 4	14	42,4	24	35,8	
Más de 4	8	24,2	18	26,9	
IMC (kg/m²)					0,118
Bajo peso (<18,5)	2	3,4	3	2,5	
Normal (18,5-24,9)	24	40,7	69	58,5	
Sobrepeso (25-29,9)	19	32,2	31	26,3	
Obesidad (≥30)	14	23,7	15	12,7	
Escolaridad					0,401
Hasta nivel secundario incompleto	18	30	29	24	
Secundario completo o más	42	70	91	76	

¹Prueba de Chi cuadrado de Pearson. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

A partir de los datos recolectados a través del CFCA, se encontró una media de VET de 2627 kcal/día (± 962) para el total de pacientes estudiados, mientras que para casos y controles fue de 2672 (± 1012) y 2604 (± 940) kcal/día, respectivamente.

Se aplicó el test de la mediana para muestras independientes sobre las variables edad, VET, consumo de hidratos de carbono, proteínas y grasa total (tabla 14), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles, con excepción del IMC, en el que se observó un mayor valor en casos que en controles (p<0,081).

Tabla 14. Edad, IMC, VET y macronutrientes

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Edad (años)	Ca	60	51,07	16,27	51,50	18,00	80,00	0,752
	Cl	120	49,48	13,76	50,00	20,00	80,00	
IMC (kg/m ²)	Ca	59	26,43	4,72	26,03	17,30	39,95	0,081**
	Cl	118	24,74	4,32	24,18	16,65	38,70	
VET (kcal/día)	Ca	59	2672	1012	2497	716,34	5395	0,637
	Cl	119	2604	940	2582	758,15	6335	
Carbohidratos (g/día)	Ca	59	326,76	149,70	295,61	27,69	649,81	0,875
	Cl	119	324,29	149,19	306,41	24,07	914,69	

Continuación Tabla 14

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Proteínas (g/día)	Ca	59	96,84	34,77	86,69	39,71	194,85	0,875
	Cl	119	89,11	30,85	84,39	35,71	165,28	
Grasa total (g/día)	Ca	60	103,59	45,06	93,97	31,13	265,97	>0,999
	Cl	119	99,41	38,70	90,56	32,41	203,54	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Máx, valor máximo.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Como se muestra en la tabla 15, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles en cuanto al consumo de AGMI, AGPI, CLA total y CLA proveniente de carnes. Sin embargo, se observó un consumo mayor en los casos que en los controles en cuanto a los AGS (p<0,060) y al CLA de lácteos (p<0,057).

Tabla 15. Consumo de ácidos grasos, CLA total y CLA según fuente alimentaria

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
AGS (g/día)	Ca	60	18,58	9,40	18,06	4,13	44,58	0,060**
	Cl	120	16,96	10,63	13,73	2,12	50,45	
AGMI (g/día)	Ca	60	19,17	10,36	17,21	4,89	53,53	0,755
	Cl	120	19,37	9,22	18,01	2,63	44,58	
AGPI (g/día)	Ca	60	17,21	10,76	15,57	0,93	44,30	0,345
	Cl	119	16,00	10,34	14,44	0,41	51,06	
CLA total (mg/día)	Ca	60	132,92	86,18	128,22	6,54	347,41	0,116
	Cl	116	101,47	77,99	81,27	9,05	389,48	
CLA lácteos (mg/día)	Ca	60	123,65	86,33	119,45	0,00	340,13	0,057**
	Cl	115	91,75	72,59	74,27	1,43	363,69	
CLA carnes (mg/día)	Ca	58	8,17	5,51	7,28	0,00	23,98	0,152
	Cl	120	7,16	6,50	5,70	0,00	29,35	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Máx, valor máximo; AGS, ácidos grasos saturados; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; CLA, ácido linoleico conjugado.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Al agrupar los alimentos fuente de CLA según su contenido en lípidos, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el consumo del grupo de leche y yogures enteros, con una ingesta más elevada en los casos con respecto a los controles (tabla 16).

Tabla 16. Consumo de alimentos fuente de CLA según su contenido en grasas

Alimento (g/día)	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Leche y yogur enteros	Ca	60	160,60	207,09	33,50	0,00	745,71	0,018*
	Cl	115	64,93	107,33	0,00	0,00	380,00	
Leche y yogur descremados	Ca	60	101,49	163,06	0,00	0,00	600,00	0,342
	Cl	120	93,77	135,78	2,00	0,00	560,00	
Quesos enteros	Ca	55	30,99	24,28	25,43	0,00	102,86	0,327
	Cl	116	37,69	28,89	31,05	0,00	141,33	
Quesos descremados	Ca	60	1,92	6,79	0,00	0,00	45,71	0,307
	Cl	120	4,65	12,19	0,00	0,00	66,67	
Carnes grasas	Ca	58	38,05	39,23	30,34	0,00	149,33	0,206
	Cl	120	33,81	44,91	17,50	0,00	196,19	
Carnes magras	Ca	60	38,83	36,70	28,57	0,00	186,67	0,433
	Cl	119	30,22	28,14	26,67	0,00	140,00	
Otros alimentos grasos	Ca	60	5,87	7,66	2,67	0,00	35,71	0,750
	Cl	115	6,12	7,60	2,86	0,00	33,00	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Max, valor máximo.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05).

Leche y yogur enteros incluye: leche entera fluida, leche entera en polvo, leche chocolatada, yogur entero, yogur entero con cereales, yogur entero con frutas. Leche y yogur descremados: leche parcialmente descremada fuida, leche descremada en polvo, leche chocolatada descremada, yogur descremado, yogur descremado con cereales, yogur descremado con frutas. Quesos enteros: blanco entero, tipo Senda, por salut, cremoso, fundido, gruyere, parmesano, ricota. Quesos descremados: blanco descremado, fresco descremado. Carnes grasas: asado de tira, costeleta, costilla, matambre, molida, puchero. Carnes magras: bola de lomo, paleta, cuadril, jamón cuadrado, lomo, peceto, nalga. Otros alimentos grasos: crema de leche, manteca.

La ingesta diaria promedio e individualizada de productos lácteos, cortes de carne vacuna y otros alimentos grasos fuente de CLA se presentan en la tabla 17. Se observó un mayor consumo de leche entera fluida y yogur entero natural en los casos, mostrando diferencias significativas. En cambio, el consumo de queso gruyere, queso fresco descremado y jamón cuadrado fue significativamente mayor en los controles. El consumo de otros alimentos fuente de CLA, como flan entero y cuadril, mostró una tendencia a un consumo mayor en casos; mientras que el de flan descremado y queso blanco entero fue superior en controles.

Tabla 17. Consumo promedio de alimentos fuente de CLA según casos de TM y sus respectivos controles

Alimento (g/día)	Casos (n=60)		Controles (n=120)		p-valor ¹
	Media	DE	Media	DE	
LECHES, YOGURES Y POSTRES					
Leche entera en polvo	2,18	9,93	0,89	3,80	0,335
Leche entera fluida	113,79	175,52	58,06	118,57	0,029*
Leche parc. descremada	66,95	129,91	53,39	98,50	0,477
Yogur entero natural	32,05	59,14	14,83	38,57	0,044*
Yogur entero con cereales	10,36	49,14	4,24	18,79	0,355
Yogur descremado	28,44	61,45	29,22	63,57	0,938
Yogur desc. con cereales	3,2	21,86	6,25	23,37	0,399
Yogur desc. con frutas	2,33	18,07	1,60	8,24	0,766
Postre entero	6,75	26,56	3,42	11,60	0,356
Postre descremado	0,70	3,05	1,27	4,57	0,321
Flan entero	5,09	11,06	2,19	6,13	0,062**
Flan descremado	0,23	1,17	1,10	5,09	0,078**
Leche chocolatada entera	2,22	17,21	2,55	23,62	0,916
QUESOS					
Queso blanco entero	1,77	6,03	4,98	18,19	0,082**
Queso blanco descremado	1,72	6,42	2,64	7,74	0,427
Queso fundido	1,71	7,08	2,32	8,58	0,633
Queso senda	3,41	9,33	4,91	10,29	0,342
Queso cremoso	22,30	31,38	15,84	22,45	0,158
Queso gruyere	0,49	2,06	4,00	17,43	0,031*
Queso parmesano	3,49	5,34	3,20	5,19	0,726
Queso por salut	7,94	27,03	6,05	22,06	0,616
Queso fresco descremado	0,20	1,55	2,00	7,58	0,013*
Ricota	1,07	2,50	1,32	3,04	0,579
CARNE VACUNA					
Costeleta	25,70	47,76	18,31	38,38	0,300
Cuadril	9,85	17,58	5,61	11,31	0,092**
Jamón cuadrado	0,33	1,91	1,97	8,36	0,043*
Matambre	1,36	3,98	2,10	5,23	0,294
Carne molida común	10,5	19,36	8,18	14,68	0,416
Puchero	3,76	10,30	2,21	5,65	0,281
Lomo	8,71	17,63	6,04	12,21	0,296
Nalga	9,37	16,84	8,59	13,33	0,753
Paleta	10,57	20,14	9,08	18,02	0,616
Tira de asado	4,39	8,58	3,00	6,80	0,277

Continuación Tabla 17

Alimento (g/día)	Casos (n=60)		Controles (n=120)		p-valor ¹
	Media	DE	Media	DE	
OTROS ALIMENTOS FUENTE DE CLA					
Crema de leche	2,55	4,51	4,36	9,55	0,085**
Manteca fresca	3,33	5,96	4,24	10,35	0,457
Dulce de leche común	1,93	3,90	2,04	4,98	0,873

DE, desvío estándar.

¹Prueba t para muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

En la tabla 18 se presentan los ORc, con un intervalo de confianza de 95%, para los TM con relación a las variables no nutricionales. Se encontró *asociación positiva débil* para las variables IMC y antecedentes familiares de cáncer; *asociación negativa débil* para hábito de fumar, consumo de bebidas alcohólicas, TRH y anticonceptivos orales; no se encontró asociación entre TM y edad, actividad física, lugar de procedencia (zona de HACRE), escolaridad, lactancia materna y VET.

Tabla 18. Estimación de los valores de Odds Ratio crudo, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p-valor) para las variables no nutricionales y el riesgo de TM

VARIABLE	Glándulas mamarias	
	ORc IC	p-valor ¹
Edad	1,143 0,615 – 2,125	0,673
IMC	1,655 0,884 – 3,095	0,115
Actividad física	1,034 0,555 – 1,929	0,916
Hábito de fumar	0,568 0,264 – 1,220	0,147
Consumo de bebidas alcohólicas	0,636 0,335 – 1,208	0,167
Antecedentes familiares de cáncer	1,909 0,988 – 3,690	0,054**

Continuación Tabla 18

VARIABLE	Glándulas mamarias	
	ORc IC	p-valor ¹
Lugar de procedencia	1,153 0,324 – 4,104	0,826
Escolaridad	1,345 0,673 – 2,688	0,402
TRH	0,722 0,267 – 1,952	0,521
Lactancia materna	0,844 0,451 – 1,579	0,596
Anticonceptivos orales	0,714 0,368 – 1,388	0,321
VET	0,846 0,455 – 1,574	0,598

ORc: *Odds ratio* crudo. IC: intervalo de confianza al 95%.

¹Modelo de regresión logística múltiple. **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Es importante destacar que fue escasa la cantidad de alcohol consumida por las mujeres que refirieron ingesta de bebidas alcohólicas (25 casos y 58 controles), con una media de 6,55 y 4,09g/día en casos y controles, respectivamente. Al realizar la prueba de Wilcoxon para muestras independientes, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (p<0,143).

Se estimó el OR crudo para las variables nutricionales y se observó **asociación positiva débil** para grasas saturadas; **asociación negativa débil** para CLA total, CLA lácteos y CLA carnes. No se encontró asociación para grasas totales, monoinsaturadas y poliinsaturadas.

Al ajustar el OR por las variables VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas, se observó **asociación positiva fuerte** para grasas saturadas; **asociación negativa fuerte** para CLA lácteos; **asociación negativa débil** para grasas poliinsaturadas, CLA total y CLA carnes; y no asociación con las grasas totales y monoinsaturadas (tabla 19).

Tabla 19. Estimación de los valores de *Odds Ratio* crudo y ajustado, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p-valor) para las variables nutricionales y el riesgo de TM

VARIABLE	Glándulas mamarias			
	ORc IC	p-valor ¹	ORa IC	p-valor ¹
Grasas totales	1,105 0,595 - 2,055	0,752	1,357 0,646 - 2,851	0,421
Grasas saturadas	1,833 0,977 - 3,440	0,059**	2,259 1,116 - 4,572	0,024*
Grasas monoinsaturadas	1,105 0,595 - 2,055	0,752	1,079 0,535 - 2,176	0,832
Grasas poliinsaturadas	0,765 0,411 - 1,426	0,400	0,735 0,366 - 1,476	0,388
CLA total	0,646 0,346 - 1,208	0,172	0,543 0,281 - 1,050	0,069**
CLA lácteos	0,583 0,311 - 1,094	0,093**	0,480 0,246 - 0,937	0,032*
CLA carnes	0,584 0,312 - 1,094	0,093**	0,559 0,293 - 1,066	0,078**

ORc: *Odds ratio* crudo. ORa: *Odds ratio* ajustado por: VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas. IC: intervalo de confianza al 95%.

¹Modelo de regresión logística múltiple. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

TUMORES DE GLÁNDULA PROSTÁTICA

Se incluyeron 165 personas de sexo masculino, 55 portadores de tumores de glándula prostática y 110 controles. La media de edad fue de 67,24 ($\pm 6,94$) y 65,17 ($\pm 7,40$) para los casos y controles, respectivamente.

En la tabla 20, se presentan las características generales de la muestra en cuanto a las variables biosociodemográficas. Es importante mencionar que ningún paciente de este grupo presentó antecedentes de cirugía en genitales ni tratamiento hormonal.

Se observó que el 76% de casos y el 99% de controles refirieron no haber estado expuestos a tóxicos físicos o químicos en su actividad laboral anterior -según el criterio de los propios pacientes- y el 89% y el 94% de los casos y controles, respectivamente, refirieron no estar expuestos a estos factores en su actividad laboral actual. Debido a los altos porcentajes de ausencia de exposición, esa información no se presenta en la tabla.

Tabla 20. Asociación entre variables de riesgo y enfermedad

VARIABLE	Casos (n=55)		Controles (n=110)		p-valor ¹
	n	%	n	%	
Hábito de fumar					0,556
No	39	71	73	66	
Si	16	29	37	34	
Consumo de bebidas alcohólicas					0,004*
No	8	15	40	36	
Si	47	85	70	64	
Antecedentes familiares de cáncer					0,784
No	26	47	55	50	
Si	29	53	55	50	
Lugar de procedencia					0,585
Zona libre de HACRE	52	95	106	96	
Zona de HACRE	3	5	4	4	
Actividad física					0,810
No	17	31	32	29	
Si	38	69	78	71	
Intensidad					0,419
Leve	19	50	34	44	
Moderada	13	34	36	46	
Intensa	6	16	8	10	
Frecuencia (días/semana)					0,271
1 a 3	16	42	38	49	
4 a 6	9	24	24	31	
7	13	34	16	20	
Duración (horas/semana)					0,680
1 a 2	27	71	58	75	
3 a 4	5	13	12	15	
Más de 4	6	16	8	10	

Continuación Tabla 20

VARIABLE	Casos (n=55)		Controles (n=110)		p-valor ¹
	n	%	n	%	
IMC (kg/m²)					0,367
Bajo peso (<18,5)	1	2	0	0	
Normal (18,5-24,9)	13	24	33	31	
Sobrepeso (25-29,9)	27	49	51	49	
Obesidad (≥30)	14	25	21	20	
Escolaridad					0,092**
Hasta nivel secundario incompleto	27	49	39	35	
Secundario completo o más	28	51	71	65	

¹Prueba de Chi cuadrado de Pearson. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

A partir de los datos recolectados a través del CFCA, se encontró una media de VET de 2800 kcal/día (± 1018) para el total de pacientes estudiados, mientras que para casos y controles fue de 2900 (± 1192) y 2750 (± 923) kcal/día, respectivamente.

Se aplicó el test de la mediana para muestras independientes sobre las variables edad, IMC, VET, consumo de hidratos de carbono, proteínas y grasa total. No se encontraron diferencias entre casos y controles (tabla 21). Sin embargo, el valor de proteínas consumidas por los casos fue mayor que en los controles (p<0,072).

Tabla 21. Edad, IMC, VET y macronutrientes

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Edad (años)	Ca	55	67,24	6,94	68	50	79	0,103
	Cl	110	65,17	7,40	65	49	80	
IMC (kg/m ²)	Ca	55	27,26	3,49	27,10	18,12	34,14	0,623
	Cl	105	26,91	3,61	26,84	19,90	38,90	
VET (kcal/día)	Ca	54	2900	1192	2753	635	5714	0,743
	Cl	110	2750	923	2694	1058	5417	
Carbohidratos (g/día)	Ca	53	348,38	145,52	340,16	35,38	786,12	0,245
	Cl	110	334,94	133,36	319,50	88,23	751,40	
Proteínas (g/día)	Ca	55	105,39	47,13	97,43	32,29	234,35	0,072**
	Cl	109	94,39	32,29	86,99	37,04	180,25	
Grasa total (g/día)	Ca	55	117,05	63,42	94,67	40,03	294,91	0,742
	Cl	110	103,85	40,11	96,38	31,22	205,06	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Máx, valor máximo.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Se observó diferencia en el consumo de AGPI, con un consumo superior en los controles que en los casos. Por otra parte, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al consumo de AGS, AGMI, CLA total y CLA proveniente de lácteos y carnes (tabla 22).

Tabla 22. Consumo de ácidos grasos, CLA total y CLA según fuente alimentaria

VARIABLE	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
AGS (g/día)	Ca	54	18,01	10,56	14,75	4,58	46,83	>0,999
	Cl	110	17,26	9,41	15,09	3,71	46,02	
AGMI (g/día)	Ca	54	20,60	11,55	18,60	5,05	58,48	0,618
	Cl	109	21,20	9,65	19,14	4,80	55,31	
AGPI (g/día)	Ca	52	10,55	7,84	8,49	0,75	36,10	0,000*
	Cl	110	16,25	9,40	13,82	0,80	50,92	
CLA total (mg/día)	Ca	54	118,30	102,75	85,12	6,47	403,88	0,508
	Cl	104	91,33	62,38	78,64	0,00	331,03	
CLA lácteos (mg/día)	Ca	54	109,02	100,24	78,78	0,00	397,28	0,508
	Cl	104	82,76	61,86	69,67	0,00	316,46	
CLA carnes (mg/día)	Ca	55	9,59	8,42	6,70	0,00	36,42	0,410
	Cl	108	7,81	6,38	6,04	0,00	30,35	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Máx, valor máximo; AGS, ácidos grasos saturados; AGMI, ácidos grasos monoinsaturados; AGPI, ácidos grasos poliinsaturados; CLA, ácido linoleico conjugado.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05).

Al agrupar los alimentos fuente de CLA según su contenido en lípidos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de ninguno de los grupos (tabla 23).

Tabla 23. Consumo de alimentos fuente de CLA según su contenido en grasas

Alimento (g/día)	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Leche y yogur enteros	Ca	54	116,88	177,62	16,67	0,00	651,43	0,504
	Cl	106	71,01	106,57	0,00	0,00	380,00	
Leche y yogur descremados	Ca	54	61,47	102,75	0,00	0,00	328,57	0,404
	Cl	108	91,30	139,53	0,00	0,00	560,00	
Quesos enteros	Ca	54	33,53	29,51	24,81	0,00	120,00	>0,999
	Cl	108	32,45	26,31	24,86	0,00	132,00	

Continuación Tabla 23

Alimento (g/día)	Ca/Cl	n	Media	DE	Mediana	Mín	Máx	p (2 colas) ¹
Quesos descremados	Ca	55	1,56	4,53	0,00	0,00	20,00	<0,999
	Cl	110	3,71	12,24	0,00	0,00	80,00	
Carnes grasas	Ca	55	54,79	63,36	30,00	0,00	240,00	0,248
	Cl	108	35,24	34,39	26,91	0,00	169,52	
Carnes magras	Ca	52	35,70	25,14	40,00	0,00	106,67	0,235
	Cl	107	34,40	32,97	26,67	0,00	160,00	
Otros alimentos grasos	Ca	55	6,36	10,07	0,50	0,00	45,00	0,510
	Cl	110	6,12	12,20	2,00	0,00	74,00	

Ca/Cl, caso/control; DE, desvío estándar; Mín, valor mínimo; Max, valor máximo.

¹Test de la mediana para dos muestras independientes.

Leche y yogur enteros incluye: leche entera fluida, leche entera en polvo, leche chocolatada, yogur entero, yogur entero con cereales, yogur entero con frutas. Leche y yogur descremados: leche parcialmente descremada fluida, leche descremada en polvo, leche chocolatada descremada, yogur descremado, yogur descremado con cereales, yogur descremado con frutas. Quesos enteros: blanco entero, tipo Senda, por salud, cremoso, fundido, gruyere, parmesano, ricota. Quesos descremados: blanco descremado, fresco descremado. Carnes grasas: asado de tira, costeleta, costilla, matambre, molida, puchero. Carnes magras: bola de lomo, paleta, cuadril, jamón cuadrado, lomo, peceto, nalga. Otros alimentos grasos: crema de leche, manteca.

La ingesta diaria promedio e individualizada de productos lácteos, cortes de carne vacuna y otros alimentos grasos fuente de CLA se presentan en la tabla 24. Se observó un mayor consumo de yogur descremado y queso tipo senda en los controles, mostrando diferencias significativas. El consumo de los cortes vacunos puchero y paleta mostró un consumo mayor en los casos y en los controles, respectivamente. La ingesta de otros alimentos no arrojó diferencias entre casos y controles.

Tabla 24. Consumo promedio de alimentos fuente de CLA según casos de TP y sus respectivos controles

Alimento (g/día)	Casos (n=55)		Controles (n=110)		p-valor ¹
	Media	DE	Media	DE	
LECHES, YOGURES Y POSTRES²					
Leche entera fluida	116,92	195,94	76,02	168,98	0,167
Leche parc. descremada	62,22	117,64	79,51	142,75	0,439
Yogur entero natural	22,08	80,51	15,38	41,72	0,564
Yogur entero con cereales	1,39	6,36	3,59	26,59	0,412
Yogur descremado	6,61	23,85	15,80	40,84	0,028*
Yogur desc. con frutas	1,82	13,48	0,56	4,31	0,502
Postre entero	8,98	34,29	2,77	10,56	0,194
Postre descremado	4,78	34,66	0,86	5,31	0,407

Continuación Tabla 24

Alimento (g/día)	Casos (n=55)		Controles (n=110)		p-valor ¹
	Media	DE	Media	DE	
Flan entero	3,48	10,18	2,20	5,97	0,394
Flan descremado	2,35	12,15	1,98	7,17	0,838
Leche chocolatada entera	0,36	2,70	0,77	5,04	0,500
QUESOS					
Queso blanco entero	2,35	6,73	3,53	8,01	0,348
Queso blanco descremado	0,60	3,08	1,49	8,71	0,336
Queso fundido	0,24	1,06	0,97	7,41	0,315
Queso senda	1,78	4,51	4,96	9,44	0,004*
Queso cremoso	10,97	13,76	14,32	18,91	0,197
Queso gruyere	4,42	14,13	1,53	4,84	0,145
Queso parmesano	4,14	6,63	3,78	4,88	0,723
Queso por salud	12,17	30,39	4,83	17,25	0,101
Queso fresco descremado	0,96	3,49	1,93	8,51	0,302
Ricota	0,82	3,33	1,08	2,73	0,603
CARNE VACUNA					
Costeleta	23,01	40,90	18,54	38,71	0,494
Cuadril	12,45	42,64	12,62	36,57	0,979
Jamón cuadrado	5,65	16,14	3,26	14,63	0,342
Matambre	3,37	6,74	3,82	7,86	0,713
Carne molida común	8,70	14,91	7,35	15,56	0,597
Puchero	13,39	37,63	3,20	7,75	0,052**
Lomo	9,15	21,02	5,14	12,89	0,198
Nalga	12,87	26,15	8,87	16,72	0,305
Paleta	5,71	12,55	13,33	43,60	0,092**
Tira de asado	6,32	22,69	6,19	12,65	0,969
OTROS ALIMENTOS					
FUENTE DE CLA					
Crema de leche	4,74	11,85	2,13	4,73	0,120
Manteca fresca	3,43	8,06	3,45	9,33	0,988
Dulce de leche común	3,23	11,75	3,55	7,22	0,857

DE, desvío estándar.

¹Prueba t para muestras independientes. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05). **Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

²Las variables **leche entera en polvo** y **yogur descremado con cereales** fueron constantes en el grupo casos, por lo tanto, no fue posible realizar la prueba.

En la tabla 25 se presentan los ORc, con un intervalo de confianza de 95%, para los TP con relación a las variables no nutricionales. Se encontró *asociación positiva fuerte* para la variable consumo de bebidas alcohólicas; *asociación positiva débil* para las

variables edad, lugar de procedencia (zona de HACRE) y escolaridad; no se encontró asociación para IMC, actividad física, hábito de fumar, antecedentes familiares de cáncer y VET.

Tabla 25. Estimación de los valores de *Odds Ratio* crudo, intervalo de confianza al 95% y significación estadística (p-valor) para las variables no nutricionales y el riesgo de TP

VARIABLE	Glándula prostática	
	ORc IC	p-valor ¹
Edad	1,732 0,900 – 3,333	0,100
IMC	1,157 0,605 – 2,211	0,660
Actividad física	1,090 0,539 – 2,206	0,810
Hábito de fumar	0,809 0,401 – 1,636	0,556
Consumo de bebidas alcohólicas	3,357 1,433 – 7,810	0,005*
Antecedentes familiares de cáncer	1,115 0,583 – 2,132	0,741
Lugar de procedencia	1,529 0,330 – 7,084	0,587
Escolaridad	1,755 0,910 – 3,387	0,093**
VET	1,157 0,605 – 2,211	0,660

ORc: *Odds ratio* crudo. IC: intervalo de confianza al 95%.

¹Modelo de regresión logística múltiple. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05).

**Asociación estadísticamente significativa con (p<0,10).

Es importante destacar que fue escasa la cantidad de alcohol consumida por los hombres que refirieron ingesta de bebidas alcohólicas (43 casos y 72 controles), con una media de 9,18 y 9,25g/día en casos y controles, respectivamente. Al realizar la prueba de Wilcoxon para muestras independientes, no se encontraron diferencias entre ambos grupos (p<0,799).

Se estimó el OR crudo para las variables nutricionales y se observó *asociación positiva fuerte* para grasas poliinsaturadas, mientras que no se encontró asociación para grasas totales, saturadas, monoinsaturadas, CLA total, CLA lácteos y CLA carnes.

Al ajustar el OR por las variables VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas, también se observó *asociación positiva fuerte* para grasas poliinsaturadas y *asociación negativa débil* para grasas totales y CLA lácteos; para el resto de las variables, no se encontró asociación (tabla 26).

Tabla 26. Estimación de los valores de Odds Ratio crudo y ajustado, intervalo de confianza al 95% y valor p para las variables nutricionales y el riesgo de TP

VARIABLE	Glándula prostática			
	ORc IC	p-valor ¹	ORa IC	p-valor ¹
Grasas totales	0,865 0,452 – 1,653	0,660	0,661 0,261 – 1,670	0,381
Grasas saturadas	1,037 0,543 – 1,981	0,912	0,921 0,409 – 2,073	0,843
Grasas monoinsaturadas	1,244 0,651 – 2,379	0,509	1,451 0,676 – 3,114	0,340
Grasas poliinsaturadas	3,083 1,562 – 6,088	0,001*	3,351 1,569 – 7,155	0,002*
CLA total	0,864 0,452 – 1,654	0,659	0,774 0,365 – 1,645	0,506
CLA lácteos	0,864 0,452 – 1,654	0,659	0,728 0,345 – 1,534	0,403
CLA carnes	0,775 0,405 – 1,483	0,441	0,808 0,405 – 1,611	0,545

ORc: Odds ratio crudo. ORa: Odds ratio ajustado por: VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas. IC: intervalo de confianza al 95%.

¹Modelo de regresión logística múltiple. *Asociación estadísticamente significativa con (p<0,05).

Capítulo IV – DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La presente investigación tuvo como propósito analizar diversos factores nutricionales y no nutricionales asociados a los tumores hormonodependientes como los de glándulas salivales, mamaria y prostática. Dentro de los factores asociados a la alimentación, se estudió particularmente la relación con el consumo del CLA, así como el de alimentos ricos en ese ácido graso. Cabe destacar que, a nivel nacional, no se han hallado trabajos similares publicados. Del mismo modo, no se ha encontrado información a nivel internacional referida a los TS y su relación con el CLA o sus alimentos fuente. En cuanto a los TM y TP, los estudios son escasos y presentan resultados contradictorios.

El consumo de alimentos ricos en CLA posee características particulares en Argentina. Mientras que el consumo de carne vacuna *per cápita* es el más elevado del mundo, el de leche y sus derivados no logra cubrir -a pesar de su suficiente disponibilidad- las recomendaciones efectuadas por los organismos de salud y nutrición ^(145, 119). Una ingesta adecuada de carnes y lácteos es importante debido a su contenido en proteínas de alto valor biológico y minerales importantes para el organismo, como el hierro y el calcio. El CLA en esos alimentos, cuyo conocimiento es reciente, les brindaría propiedades funcionales como la capacidad para prevenir el desarrollo de tumores, disminuyendo así la valoración negativa asociada a su contenido en grasas saturadas y colesterol.

A continuación, los hallazgos de este estudio se confrontan con los de otros autores. La discusión está ordenada según TS, TM y TP.

TUMORES DE GLÁNDULAS SALIVALES

En el presente trabajo, se estimó una media de consumo de CLA total de 161 mg/día en casos y de 111 mg/día en controles. No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a la ingesta de CLA (total, de carnes y de lácteos). De manera similar, tampoco se advirtió asociación entre CLA y TS al estimar el ORc y ORa. No se hallaron publicaciones sobre la relación entre el CLA y la tumorigénesis de glándulas salivales con los cuales se puedan contrastar los resultados de esta investigación.

El consumo de **alimentos fuente de CLA** según su contenido de grasas mostró diferencias significativas con valores más elevados, en los casos, de la ingesta de leche y yogures enteros y carnes magras y cifras superiores en los controles en cuanto a leche y

yogures descremados. Con respecto a los alimentos fuente de grasas, algunos estudios revelaron que las dietas con predominio de productos y grasas de origen animal estarían asociadas positivamente con el riesgo de tumores de la cavidad bucal ⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, la mayoría de los trabajos disponibles aún no han previsto que, dentro de las grasas de origen animal, el CLA es un ácido graso que podría ser beneficioso en la prevención de la tumorigénesis. La leche y yogur enteros, así como la carne vacuna magra son las principales fuentes naturales de CLA en alimentos. En el presente estudio, y considerando la hipótesis general, la ingesta de esos alimentos fue mayor en los pacientes con TS que en los controles, a diferencia de lo esperado.

El análisis individualizado de los alimentos fuente de CLA indicó que los principales productos consumidos fueron leche entera fluida, yogur entero y descremado, quesos cremoso, por salut y blanco entero, costeleta, cuadril y nalga. La ingesta de cortes vacunos grasos, como carne molida común y puchero, fue mayor en casos que en controles. Se observó lo opuesto al considerar la leche parcialmente descremada, yogur entero con cereales y queso blanco descremado: los controles tuvieron un consumo mayor y estadísticamente significativo. Son escasas las investigaciones referidas a la relación entre el consumo de alimentos en general y el desarrollo de TS. Un estudio realizado en 2008 en Canadá reveló que la alta ingesta de alcohol, frutas, azúcares, lácteos y alimentos amiláceos, y el alto consumo de vegetales y carnes se asociaron con un incremento y disminución (no estadísticamente significativos) del riesgo de esos tumores, respectivamente ⁽⁶⁶⁾.

No se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al consumo de **grasa total** y **AGMI**, mientras que el **VET** y la ingesta de **AGS** y **AGPI** fueron mayores en casos que en controles (diferencia significativa). Se observó una asociación positiva fuerte entre el consumo de **AGS** y el riesgo de TS, aún luego de corregir por las variables de ajuste. Es escasa la información hallada acerca de la asociación entre TS y lípidos dietarios. En estudios experimentales, se ha encontrado que algunos **AGPI n-9** poseen actividad protumorigénica, ciertos **AGPI n-3** (aceite de pescado) tendrían un efecto protector y una dieta rica en **LA** no tendría ningún efecto en el desarrollo de TS ⁽⁴⁾. Una ingesta elevada de grasas saturadas y colesterol se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de glándulas salivales en estudios de tipo caso-control ⁽⁹³⁾. Los resultados de algunas investigaciones sobre tumores de la cavidad bucal y faringe indicaron que no habría una asociación entre el total de grasas ingeridas y el riesgo de desarrollar esas neoplasias; en cambio, las grasas saturadas tendrían una asociación

positiva o inversa y las monoinsaturadas se relacionarían negativa -en especial el aceite de oliva- ⁽⁷⁶⁾ o positivamente ⁽²⁰¹⁾.

En cuanto a las variables biosociodemográficas, se observó una asociación positiva débil entre el **hábito de fumar** y el desarrollo de los TS. El uso habitual de tabaco, en cualquiera de sus formas, incrementa el riesgo de cáncer de pulmón, pelvis renal, vejiga, cavidad bucal, faringe, laringe, esófago y páncreas ⁽²¹¹⁾. Chidzonga y Sadetski y col. han demostrado una asociación positiva entre el hábito de fumar y tumores de las glándulas parótidas, mientras que Souza y col. no han hallado dicha relación ^(30, 175, 190). Los mecanismos propuestos son: contacto directo entre los irritantes inhalados en el humo y el revestimiento del conducto parotídeo, que tendría como respuesta una proliferación de elementos glandulares y linfoides; reacción inmune de hipersensibilidad retardada; alto nivel de daño oxidativo del ADN asociado con fumar cigarrillos; y metaplasia de los tejidos glandulares parotídeos desencadenada por antígenos o químicos irritantes del humo del cigarrillo ⁽¹⁷⁵⁾.

Se observó una mayor ingesta de **bebidas alcohólicas** en el grupo de los controles (diferencia significativa) que en el de los casos. Además, se encontró una reducción del riesgo de desarrollar TS cuando las personas refirieron consumir bebidas alcohólicas habitualmente (asociación negativa moderada). En este sentido, el etanol ha demostrado una asociación positiva no significativa ⁽⁶⁶⁾ o nula con el desarrollo de estos tumores ⁽¹⁹⁰⁾. Un metaanálisis reciente reveló una relación inversa entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de la cavidad bucal en pacientes no fumadores ⁽¹⁵⁶⁾. Otros hallazgos indican que el consumo de alcohol, en combinación con el hábito de fumar, actuaría como un promotor de cáncer en esta localización ^(14, 228). La asociación negativa encontrada en el presente trabajo requiere de otros análisis en los que se considere la combinación de tabaco y alcohol, sexo de la persona, tipo de bebida consumida y cantidad total de alcohol aportada por esas bebidas. Sin embargo, ello excede los propósitos de esta investigación.

En cuanto al **lugar de procedencia**, se advirtió un incremento del riesgo de desarrollar TS en personas que residían en zonas de HACRE. Si bien no se han hallado publicaciones acerca de la relación entre el arsénico y los TS, en una investigación realizada en la provincia de Córdoba se encontró asociación entre el contenido de este compuesto en aguas subterráneas y el riesgo de cáncer de colon (mujeres), pulmones y vejiga (ambos sexos) ⁽¹⁾. Por lo tanto, los resultados del presente trabajo coinciden con los observados por otros autores, aunque referidos a tumores de diferente localización.

En el presente estudio, se observó un mayor nivel **escolaridad** en el grupo de los controles, con predominio de secundario completo, terciario y universitario. Sin embargo, se encontró una asociación entre un mayor nivel educativo y un incremento del riesgo de TS. No se han hallado antecedentes bibliográficos acerca de esa relación, pero se ha demostrado una asociación inversa significativa entre un menor nivel de educación y el riesgo de cáncer bucal y faríngeo ^(172, 14). Según Balaram y col., el bajo nivel educativo estaría relacionado con una pobre higiene bucal ⁽¹⁴⁾.

No se encontró asociación entre las variables no nutricionales **edad, sexo, IMC, antecedentes familiares de cáncer y actividad física** y el riesgo de TS. Algunos investigadores han reportado una asociación positiva entre sexo masculino, obesidad y antecedentes familiares de cáncer y este tipo de neoplasias ⁽⁶⁶⁾. Wilson y col. hallaron que la AF disminuyó el riesgo de muerte por cáncer de glándulas salivales en hombres, pero esa reducción fue significativa sólo entre aquellos de raza blanca ⁽²¹⁸⁾.

TUMORES DE GLÁNDULAS MAMARIAS

Se estimó una media de consumo de **CLA** total de 132 mg/día en casos y de 101 mg/día en controles. Solamente se encontró diferencia significativa entre casos y controles en cuanto al consumo de CLA proveniente de lácteos. Otros autores, quienes también utilizaron un CFCA como instrumento de recolección de datos, han obtenido resultados muy diversos. McCann y col. han reportado una ingesta más elevada que la hallada en este estudio, 134-155 mg/día, siendo mayor en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas⁽¹³¹⁾. Otros autores observaron un consumo de CLA promedio de 93, 118 y 200 mg/día en mujeres^(167, 114, 212), en tanto que en Francia, y mediante los registros de alimentos consumidos, la ingesta estimada en mujeres fue de 178 mg/día⁽¹¹³⁾.

En el presente estudio, se evidenció una asociación negativa entre el consumo de CLA y el riesgo de desarrollar TM, con lo cual se comprobó la hipótesis general del trabajo con relación a estas neoplasias. Dicha asociación fue más fuerte para el CLA proveniente de lácteos al estimar tanto el ORc como el ORa. Numerosos estudios *in vitro* han demostrado que los isómeros del CLA podrían inhibir las fases de iniciación, promoción y progresión de la carcinogénesis a través de diversos mecanismos como el control del ciclo celular y acciones antiestrogénicas, antiproliferativas, proapoptóticas y antiangiogénicas^(65, 83). En estudios de tipo experimental, se ha comprobado que el CLA reduce significativamente la mutagénesis, formación de tumor y metástasis de TM^(101, 224, 38, 117, 95, 15, 100).

Son escasos y contradictorios los resultados de estudios epidemiológicos que han investigado la relación entre la ingesta dietaria de CLA, o su concentración en diferentes tejidos, y la incidencia de TM. Aro y col. observaron una asociación negativa fuerte en mujeres posmenopáusicas, tanto al relacionar el CLA dietario, CLA sérico y VA sérico (precursor de CLA)⁽¹²⁾. Por el contrario, Voorrips y col. encontraron una asociación positiva con CLA dietario y Chajès y col. hallaron el mismo resultado al estudiar tejido adiposo mamario^(212, 29). Por su parte, McCann y col. y Larsson y col. no hallaron asociación^(131, 114).

Se observaron diferencias significativas en el consumo de **alimentos fuente de CLA** diferenciados por su mayor o menor contenido en grasas. En el grupo de leche y yogures enteros, se advirtió una ingesta más elevada entre los casos, en tanto que los demás grupos de alimentos no mostraron diferencias significativas. El análisis individualizado del consumo de alimentos fuente de CLA indicó que la ingesta del corte

magro cuadril fue mayor en casos que en controles (diferencias significativas). En cuanto a los lácteos y quesos, el consumo de yogur entero natural, flan entero y descremado también fue mayor en casos que en controles (diferencias significativas), mientras que la ingesta del corte magro jamón cuadrado, queso gruyere, queso fresco descremado y crema de leche fue a la inversa.

Algunos trabajos de tipo cohorte y caso-control, en los que se ha estudiado la relación entre la ingesta de los alimentos fuente de CLA y el riesgo de cáncer de mama, han producido diferentes resultados. Por ejemplo, se observó una asociación positiva ^(43, 182) o no asociación ^(212, 135, 32, 94, 91) en cuanto a las carnes rojas en general y las de origen vacuno, mientras que se advirtió una asociación positiva con el consumo de leche y productos lácteos ⁽³²⁾. Hirose y col., al igual que Shannon y col., hallaron una asociación negativa entre la ingesta de productos lácteos descremados y el riesgo de TM, especialmente en mujeres posmenopáusicas ^(91, 182). En cambio, Voorrips y col., Missmer y col., y Dai y col. no hallaron asociación ^(212, 135, 43). De manera similar, Shannon y col. no encontraron relación entre el consumo de lácteos enteros y el riesgo de estos tumores ⁽¹⁸²⁾.

En la presente investigación, no se observó asociación entre **VET** y **grasas totales** y el riesgo de desarrollar TM. En este aspecto, los estudios epidemiológicos prospectivos en mujeres posmenopáusicas han mostrado resultados inconsistentes y los de tipo caso-control indicaron un mayor riesgo estadísticamente significativo ⁽²²¹⁾. Bartsch y col. sugieren que sería la calidad, y no la cantidad de la grasa, lo que influiría en el desarrollo de esta enfermedad ⁽¹⁶⁾.

De manera similar a lo ocurrido con las grasas totales, no se encontró asociación entre las grasas **monoinsaturadas** y el riesgo de desarrollar TM. El consumo de AGMI, especialmente el ácido oleico, ha mostrado una relación inversa con el riesgo de cáncer de mama ^(22, 152). Psaltopoulou y col. revelaron, en un metaanálisis de estudios observacionales, que un mayor consumo de aceite de oliva redujo el riesgo de cualquier tipo de cáncer y, en particular, el de mama ⁽¹⁶¹⁾.

Se observaron diferencias en el consumo de **AGS** entre casos y controles, siendo más alto en los primeros. Se encontró un mayor riesgo de desarrollar TM (asociación positiva moderada) con una ingesta más alta de AGS, asociación que se hizo más evidente al ajustar el OR por las variables VET, IMC, hábito de fumar y consumo de bebidas alcohólicas. En este sentido, Granados y col. han hallado un incremento en el riesgo de cáncer mamario vinculado a un alto consumo de AGS ⁽⁸³⁾.

En el presente trabajo, la ingesta de **grasas poliinsaturadas** se relacionó con una reducción no significativa del riesgo de desarrollar TM. Al analizar numerosos estudios de cohorte, MacLean y col. no encontraron asociación significativa entre el consumo de AGPI n-3 y la incidencia del cáncer de mama ⁽¹²⁵⁾. Otros autores han hallado relación con los AGPI n-3 según las fuentes alimentarias de éstos: por ejemplo, asociación inversa con ALA proveniente de frutas, vegetales y aceites vegetales y asociación positiva con ALA proveniente de mezclas de frutos secos y de alimentos procesados ⁽²⁰⁷⁾. Por otra parte, varios estudios han advertido que un cociente de AGPI n-3/n-6 más alto reduciría el riesgo de cáncer de mama ^(127, 82, 183).

En cuanto a los hábitos tóxicos, como el **hábito de fumar** y el **consumo de bebidas alcohólicas**, no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles. No obstante, se observó una asociación negativa débil entre esas variables y el riesgo de TM. Es importante tener en cuenta que las mujeres que refirieron consumir habitualmente bebidas alcohólicas lo hacían en pequeñas cantidades, muy por debajo del límite sugerido recomendado (20 g de etanol/día). Algunos autores han demostrado la asociación positiva entre el hábito de fumar y estos tumores ^(41, 97), mientras que otros no han hallado dicha relación ^(6, 27, 157). Por otro lado, los resultados de numerosos estudios epidemiológicos sugieren que el consumo crónico de alcohol, incluso en cantidades moderadas, incrementa débilmente el riesgo de cáncer de mama. También se ha sugerido que ese riesgo aumenta proporcionalmente al volumen de alcohol ingerido ⁽³⁹⁾. La asociación inversa encontrada en el presente trabajo requiere de nuevos análisis que consideren la combinación de tabaco y alcohol y el tipo de bebida consumida. Sin embargo, ello no se corresponde con los objetivos de esta investigación.

Se observaron diferencias significativas entre casos y controles con relación a los **antecedentes familiares de cáncer**, siendo los casos quienes refirieron mayor historial de cáncer en familiares cercanos. Además, se encontró una asociación positiva débil entre esta variable y el riesgo de TM. En concordancia, otros autores han indicado que una historia familiar de cáncer de mama, colon, próstata y pulmón podría incrementar el riesgo de desarrollar un tumor maligno ⁽¹⁹⁴⁾. El riesgo de cáncer de mama es dos a cuatro veces mayor en mujeres con al menos un familiar de primer grado con esta enfermedad. Ciertos factores como un mayor número de familiares afectados, edad más temprana de diagnóstico y parentesco más cercano incrementan aún más dicho riesgo. El 5-10% de los casos, aproximadamente, son causados por mutaciones conocidas en genes susceptibles a cáncer ^(55, 58).

A diferencia de lo esperado en cuanto a los factores hormonales, la **TRH** y el uso de **anticonceptivos orales** presentaron una asociación negativa débil con el riesgo de TM. En cambio, no se encontró relación con la **lactancia materna**. Estudios de cohorte han advertido que los tratamientos con estrógenos o estrógenos y progesterona incrementan significativamente el riesgo de cáncer de mama, especialmente en mujeres nulíparas ^(36, 31). Un metaanálisis reciente aportó evidencia sobre un aumento no significativo del riesgo de este tipo de cáncer en pacientes que alguna vez utilizaron anticonceptivos orales, el cual se incrementaría con su uso prolongado ⁽²²⁷⁾. La práctica de la lactancia materna, exclusiva o mixta, ha sido implicada en una reducción del riesgo de cáncer mamario, por lo cual es considerada un factor protector ^(165, 197).

Se encontraron diferencias en cuanto a la frecuencia de realización de **actividad física**, pero no en lo que respecta a duración e intensidad. Las pacientes con TM refirieron realizar AF menos veces por semana que las pacientes sanas. Por otro lado, la realización o no realización de AF no tuvo relación con el riesgo de padecer TM. Ratnasinghe y col. demostraron que las mujeres con AF de una o más veces por semana presentaban un riesgo de cáncer mamario 50% menor en comparación con las que la practicaban menos de una vez semanal ⁽¹⁶³⁾. Otros hallazgos sugieren que una AF moderada, incluyendo una caminata a paso acelerado, puede reducir el riesgo de este tipo de cáncer y que aumentos en la actividad luego de la menopausia podrían resultar beneficiosos ⁽⁵⁹⁾. En China, un estudio prospectivo concluyó que tanto el ejercicio recreacional como el laboral se asociaban a un menor riesgo de cáncer mamario ⁽¹⁶⁰⁾.

El valor promedio de **IMC** en los casos superó en casi dos puntos al de los controles. Se encontró una asociación positiva débil entre esta variable y el riesgo de TM, con un aumento del riesgo al superar el valor de la mediana observado para el grupo total. La obesidad, o exceso de grasa corporal, ha sido relacionada con un incremento de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas ⁽²⁸⁾. Singh y col. y Suzuki y col. hallaron una asociación positiva fuerte entre el sobrepeso y obesidad y el riesgo de este tipo de cáncer en India y en Japón, respectivamente ^(184, 198).

Otras variables no nutricionales como **edad**, **lugar de procedencia** (zona de HACRE) y **escolaridad** no mostraron relación con los TM. Un estudio realizado en la provincia de Córdoba, Argentina, tampoco reveló asociación entre el contenido de arsénico en aguas subterráneas y el riesgo de cáncer mamario ⁽¹⁾. Con respecto al nivel educativo, Smailyte y col. demostraron que una menor escolaridad se asoció a un menor riesgo de

desarrollar este tipo de cáncer ⁽¹⁸⁵⁾, aunque Hajian-Tilaki y col. concluyeron lo opuesto en Irán ⁽⁸⁸⁾.

TUMORES DE GLÁNDULA PROSTÁTICA

En el presente estudio, se estimó una media de consumo de **CLA** total de 118 y 91 mg/día en casos y controles, respectivamente. Otros autores han informado ingestas más elevadas de CLA en hombres: 197 mg/día a partir de CFCA y 213 mg/día mediante registros de comidas ^(167, 113).

No se observaron diferencias significativas en el consumo de CLA (total, lácteos y carnes) entre casos y controles. Se encontró una asociación negativa débil entre el consumo de **CLA total** y **CLA lácteos** y el riesgo de desarrollar TP, no así con el consumo de **CLA carnes**. De esta manera se comprobó, aunque parcialmente, la hipótesis general del trabajo con relación a los TP. En varios estudios *in vitro* que involucran líneas celulares de adenocarcinoma prostático, se ha detectado una inhibición importante en el crecimiento de células cancerosas, especialmente con el isómero *cis9-trans11-CLA* ^(47, 149, 143, 188). Por otro lado, ese efecto inhibitorio no fue observado en un estudio experimental con ratas ⁽³⁴⁾.

No se han hallado investigaciones epidemiológicas referidas a la relación entre el consumo de **CLA** dietario y el riesgo de TP. Sin embargo, estudios de tipo cohorte y caso-control no han revelado asociación entre la ingesta de los alimentos fuente de CLA, como carne vacuna, lácteos y grasa proveniente de algunos de ellos, y el riesgo de desarrollar cáncer prostático ^(150, 94, 42, 189).

En la presente investigación, no se observaron diferencias significativas en el **consumo de los alimentos fuente de CLA** agrupados según su contenido en grasas. En cambio, el análisis de alimentos en forma individual indicó un mayor consumo, en los casos, del corte vacuno puchero y una mayor ingesta, en controles, de yogur descremado, queso senda y corte vacuno paleta.

No se encontraron diferencias entre casos y controles en cuanto al consumo de **grasa** total, pero se halló una asociación positiva débil entre la grasa total consumida y el riesgo de TP. Se dispone de menos evidencias bibliográficas acerca de la relación entre la grasa y el cáncer de próstata que de otros tipos de neoplasias ⁽⁸³⁾. Terry y col. han informado que, de manera similar al cáncer mamario, existe una correlación entre los índices de mortalidad por cáncer de próstata y la ingesta estimada *per cápita* de grasa total ⁽²⁰⁵⁾.

No se observaron diferencias en el consumo de **grasa saturada** entre casos y controles, como tampoco asociación con el riesgo de TP. Los resultados de estudios

ecológicos han demostrado una asociación positiva entre la grasa saturada y animal y el cáncer prostático ⁽⁶¹⁾.

En cuanto al consumo de **grasas poliinsaturadas**, se halló una mayor ingesta en casos que en controles y una asociación positiva fuerte con el riesgo de TP. Se ha reportado, en numerosos estudios epidemiológicos, una asociación positiva entre el ALA y el riesgo de cáncer prostático avanzado. En cambio, otros AGPI como LA y AA no han demostrado relación con el riesgo ⁽¹¹⁸⁾. Kristal y col., Männistö y col. y Hu y col. no han observado asociación entre los AGPI n-3 de cadena larga -EPA y DHA- o el consumo de pescado y el riesgo de cáncer de próstata, mientras que Sonoda y col., Fradet y col. y Hedelin y col. detectaron una asociación negativa de moderada a fuerte ^(112, 128, 94, 189, 67, 89). A su vez, un aumento en el cociente AGPI n-6/n-3 (LA/ALA) en la dieta occidental produciría una reducción del riesgo de cáncer prostático avanzado ⁽¹¹⁸⁾.

Los resultados del presente trabajo no mostraron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al consumo de **grasas monoinsaturadas**, ni asociación con el riesgo de TP. Los resultados de estudios de caso-control y cohorte sugieren que la ingesta de AGMI -especialmente de aceite de oliva- estaría asociada a una reducción del riesgo de cáncer de mama, próstata y colon-recto ⁽¹²²⁾. Un alto consumo de palta -alimento fuente de AGMI- se relacionaría con un menor riesgo de cáncer prostático ⁽¹⁰⁴⁾.

Se observó una asociación positiva débil entre la variable **edad**, cuyo promedio fue de 67 y 65 años en casos y controles, respectivamente, y el riesgo de TP. Existe una relación directamente proporcional entre el incremento de edad y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, la mayoría de los cuales se diagnostica a partir de los 65 años ⁽⁶⁴⁾.

En el presente estudio, se observó un mayor **consumo de bebidas alcohólicas** en casos que en controles, con una asociación positiva significativa entre esta variable y el riesgo de desarrollar TP. Sin embargo, los hombres que refirieron consumir bebidas alcohólicas habitualmente lo hacían en pequeñas cantidades, muy por debajo del límite recomendado (30 g de etanol/día). El alcohol es un co-carcinógeno que contribuye a la tumorigénesis iniciada por otros factores. Sin embargo, son controvertidos los resultados referidos a su relación con el cáncer prostático. Schoonen y col. y McGregor y col., en sus respectivos estudios de tipo caso-control, concluyeron que el consumo habitual de bebidas alcohólicas no estaría asociado al cáncer de próstata, aunque la ingesta crónica aumentaría el riesgo y el vino tinto lo reduciría proporcionalmente al volumen ingerido ^(180, 132). Un metaanálisis efectuado por Rota y col., que incluyó setenta y dos estudios de caso-control y

cohorte, no indicó relación entre el consumo habitual de bebidas alcohólicas y este tipo de cáncer ⁽¹⁷³⁾.

No se observó asociación entre los **antecedentes familiares de cáncer** y el riesgo de TP. Otros estudios revelaron una mayor incidencia de cáncer prostático, y muerte a edad más temprana debido a esta enfermedad, en los hombres con una historia familiar de este tipo de cáncer con respecto a aquellos que no poseen esos antecedentes ⁽³⁷⁾. Los hombres con un hermano o padre afectado tienen un riesgo dos veces mayor y éste se incrementa proporcionalmente al número de familiares con ese diagnóstico. Además, los hombres que poseen familiares con cáncer de mama u ovario también pueden incrementar su riesgo de cáncer prostático y viceversa ^(55, 64).

No se registraron antecedentes de **tratamiento hormonal** en la muestra estudiada. La influencia hormonal androgénica sobre la carcinogénesis prostática ha sido demostrada en estudios experimentales. Los andrógenos, en especial la testosterona, influyen en el desarrollo, maduración y crecimiento de la próstata y afectan la proliferación y diferenciación de su epitelio ⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, es mínima su evidencia epidemiológica ⁽²⁴⁾.

Con respecto al **lugar de procedencia**, se halló una asociación positiva débil entre la residencia en zonas de HACRE y el riesgo de TP. Trabajos *in vitro*, experimentales y epidemiológicos sugieren que el **arsénico** tendría efectos en la iniciación y/o progresión del cáncer prostático ⁽²¹⁾.

Al analizar el nivel de **escolaridad**, se encontró asociación entre un mayor nivel educativo y un incremento débil del riesgo de desarrollar TP, a diferencia de otros autores que observaron una reducción del riesgo a mayor escolaridad ⁽¹⁷¹⁾.

No se hallaron diferencias significativas entre casos y controles en cuanto al **IMC** y **VET**, ni asociación con el riesgo de TP. Otros investigadores han asociado el exceso de grasa corporal con un incremento de la mortalidad por cáncer prostático ⁽²⁸⁾.

No se observó relación entre la realización de **actividad física** y el riesgo de TP. Un estudio de cohorte reveló una asociación inversa entre la actividad física laboral y el riesgo de cáncer de próstata avanzado, mientras que no se encontró relación con el ejercicio realizado en momentos de ocio ⁽¹⁰⁶⁾. Otros trabajos han demostrado una asociación inversa débil, pero significativa, con el riesgo de cáncer prostático ^(225, 120, 136).

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio realizado sugieren que algunos factores nutricionales, como el consumo de ciertos ácidos grasos y CLA y sus alimentos fuente, estarían asociados al riesgo de desarrollar los tumores hormonodependientes analizados. Además, otros factores no nutricionales relacionados con aspectos biosociodemográficos y hormonales, así como la presencia de antecedentes familiares de cáncer, presentan asociación con algunos de esos tumores.

En cuanto a los TS, se observó un aumento del riesgo con un mayor consumo de grasas saturadas (casi tres veces) y un VET superior a 2481 kcal/día en la dieta (casi dos veces), y una disminución del 50% de dicho riesgo con el consumo de grasas poliinsaturadas y del 30% con la ingesta de CLA aportado por la carne vacuna.

Al considerar los TM, se encontró un incremento significativo del riesgo con un mayor consumo de grasas saturadas (dos veces), similar a lo ocurrido en TS, y una reducción (alrededor del 50%) del riesgo con la ingesta de CLA presente en lácteos y de CLA total, CLA contenido en carnes y grasas poliinsaturadas, aunque en estos tres últimos fue de menor magnitud.

En relación con los TP y, a diferencia de lo esperado, se observó un aumento del riesgo (tres veces) con un mayor consumo de grasas poliinsaturadas y una disminución de dicho riesgo (20%) con un consumo de CLA contenido en lácteos mayor a la mediana, ello luego de ajustar por otras variables.

Con respecto a las variables no nutricionales estudiadas, se halló un aumento del riesgo de TS con la residencia en zonas de HACRE y un mayor nivel educativo. De acuerdo a lo esperado, se observó un incremento del riesgo de TM con un mayor IMC y antecedentes familiares de cáncer.

El consumo habitual de bebidas alcohólicas se asoció con un aumento significativo (más de tres veces) del riesgo de TP y, por el contrario, una reducción del mismo en TS y TM, aunque este hallazgo no resulta consistente cuando se analiza el volumen de alcohol consumido, seguramente debido a una posible influencia del sexo del paciente sobre el tipo y cantidad de bebida consumida.

Se observó una asociación entre la ingesta alimentaria de CLA proveniente de diferentes fuentes y el riesgo de desarrollar los tumores hormonodependientes analizados. En conclusión, se acepta la hipótesis general de este trabajo: *existe una asociación inversa entre la ingesta alimentaria de CLA y el riesgo de desarrollar tumores de glándulas*

salivales, mama y próstata.

Se sugiere la realización de nuevos estudios a fin de profundizar estos hallazgos, especialmente con relación a aquellas variables donde se observaron diferencias no significativas.

Capítulo V - BIBLIOGRAFÍA

1. Aballay LR, Diaz MD, Francisca FM, Muñoz SE. **2012**. Cancer incidence and pattern of arsenic concentration in drinking water wells in Córdoba, Argentina. *Int J Environ Health Res.* 22:220-31.
2. Abbey LM, Schwab BH, Landau GC, Perkins ER. **1984**. Incidence of second primary breast cancer among patients with a first primary salivary gland tumor. *Cancer*; 54:1439-42.
3. Actis AB, Eynard AR. **2000**. Influence of environmental and nutritional factors on salivary gland tumorigenesis with a special reference to dietary lipids. *Eur J Clin Nutr*; 54:805-10. Review.
4. Actis AB, López CB, Joekes S, Eynard AR. **1999**. N-3, n-6 and n-9 dietary fatty acids modulate the growth parameters of murine salivary gland tumors induced by dimethylbenzanthracene. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 61:259-65.
5. Actis AB. **2005**. A hypothesis to relate salivary tumors with mammary and prostate neoplasias. *Bioinformation*; 1:12-3.
6. Ahern TP, Lash TL, Egan KM, Baron JA. **2009**. Lifetime tobacco smoke exposure and breast cancer incidence. *Cancer Causes Control*; 20:1837-44.
7. Alberg A. **2002**. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*; 180:121-37. Review.
8. Alberts B. **1996**. Cáncer. En: *Biología molecular de la célula*. 3° Edición. Barcelona, España: Ediciones Omega; 1345-86.
9. American Cancer Society. **2011**. Cáncer de próstata. Disponible en URL: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/Cancerdeprostata/Guiadetallada/cancer-de-prostata-what-is-key-statistics>. Consultado en septiembre 2011.
10. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS et al. **2008**. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res*; 25:2097-116.
11. Argenfoods. **2011**. Tablas de Composición Química de la Universidad Nacional de Luján (UNLU). Disponible en URL: <http://www.unlu.edu.ar/~argenfood/Tablas/Tabla.htm>. Consultado en octubre 2011.
12. Aro A, Männistö S, Salminen I, Ovaskainen ML, Kataja V, Uusitupa M. **2000**. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer*; 38:151-57.
13. Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. **2002**. Long chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer*; 42:180-85.
14. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A et al. **2002**. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene. *Int J Cancer*; 98:440-5.
15. Banni S, Angioni E, Casu V, Melis MP, Carta G, Corongiu FP et al. **1999**. Decrease in linoleic acid metabolites as a potential mechanism in cancer risk reduction by conjugated linoleic acid. *Carcinogenesis*; 20:1019-24.
16. Bartsch H, Nair J, Owen RW. **2002**. Exocyclic DNA adducts as oxidative stress markers in colon carcinogenesis: potential role of lipid peroxidation, dietary fat and antioxidants. *Biol Chem*; 383:915-21.
17. Bast RC Jr, Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Holland JF, Frei E, editores. **2000**. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5° edición. Hamilton (ON): BC Decker.
18. Bauman DE, Cori BA, Baumgard LH, Griinari JM. **2001**. Conjugated linoleic acid (CLA) and the dairy cow. In: P.C. Garnsworthy and J. Wiseman editors. *Recent advances in Animal Nutrition*. Nottingham University Press, Nottingham, UK, pp 221-50.
19. Béliveau R, Gingras D. **2007**. *Los alimentos contra el cáncer*. 1° edición. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, pp. 36-38.
20. Belury MA. **2002**. Inhibition of carcinogenesis by conjugated linoleic acid: potential mechanisms of action. *J Nutr*; 132:2995-98. Review.

21. Benbrahim-Tallaa L, Waalkes MP. **2008**. Inorganic arsenic and human prostate cancer. *Environ Health Perspect*; 116:158-64.
22. Binukumar B, Mathew A. **2005**. Dietary fat and risk of breast cancer. *World J Surg Oncol*; 3:45.
23. Boffetta P, Hashibe M. **2006**. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*; 7:149-56. Review.
24. Bosland MC, Mahmoud AM. **2011**. Hormones and prostate carcinogenesis: androgens and estrogens. *J Carcinog*; 10:33.
25. Bowman BA. **2003**. Conocimientos actuales sobre nutrición. 8° edición. Washington DC: OPS e Instituto Internacional de Ciencias de la Vida.
26. Brasky TM, Lampe JW, Potter JD, Patterson RD, White E. **2010**. Specialty supplements and breast cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 19:1696-1708.
27. Brown LM, Gridley G, Wu AH, Falk RT, Hauptmann M, Kolonel LN et al. **2010**. Low level alcohol intake, cigarette smoking and risk of breast cancer in Asian-American women. *Breast Cancer Res Treat*; 120:203-10.
28. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. **2003**. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med*; 348:1625-38.
29. Chajès V, Lavillonnière F, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Maillard V et al. **2002**. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11:672-73.
30. Chidzonga MM. **2006**. Oral malignant neoplasia: a survey of 428 cases in two Zimbabwean hospitals. *Oral Oncol*; 42:177-83.
31. Chlebowski RT, Anderson GL. **2012**. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 104:517-27.
32. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA et al. **2003**. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*; 95:1079-85.
33. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. **2008**. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. *Rev Environ Health*; 23:1-37.
34. Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Scimeca J. **2003**. Effect of soy protein isolate and conjugated linoleic acid on the growth of dunning R-3327-AT-I rat prostate tumors. *Prostate*; 54:169-80.
35. Colditz GA, Samplin-Salgado M, Ryan CT, Dart H, Fisher L, Tokuda A et al. **2002**. Harvard Center for Cancer Prevention. Harvard report on cancer prevention, volume 5: fulfilling the potential for cancer prevention: policy approaches. *Cancer Causes and Control*; 13:199-212.
36. Collins JA, Blake JM, Crosignani PG. **2005**. Breast cancer risk with postmenopausal hormonal treatment. *Hum Reprod Update*; 11:545-60.
37. Colloca G, Venturino A. **2011**. The evolving role of familial history for prostate cancer. *Acta Oncol*; 50:14-24.
38. Corl BA, Barbano DM, Bauman DE, Ip C. **2003**. Cis-9, trans-11 CLA derived endogenously from trans-11 18:1 reduces cancer risk in rats. *J Nutr*; 133:2893-2900.
39. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. **2011**. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud Publica Mex*; 53:440-7.
40. Cotran RS, Kuman V, Collins T. **2000**. Patología estructural y funcional. 6° edición. Madrid, Buenos Aires, AG: Mc Graw-Hill Interamericana.
41. Croghan IT, Pruthi S, Hays JT, Cha S, Johnson RE, Kosel M et al. **2009**. The role of smoking in breast cancer development: an analysis of a Mayo Clinic cohort. *Breast J*; 15:489-95.
42. Crowe FL, Key TJ, Appleby PN, Travis RC, Overvad K, Jakobsen MU et al. **2008**. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*; 87:1405-13.
43. Dai Q, Shu XO, Jin F, Gao YT, Ruan ZX, Zheng W. **2002**. Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11:801-8.

44. Daley CA, Abbott A, Doyle PS, Nader GA, Larson S. **2010**. A review of fatty acid profiles and antioxidant content in grass-fed and grain-fed beef. *Nutrition Journal* [Online]. Disponible en: <http://www.nutritionj.com/content/9/1/10>. Consultado en febrero 2010.
45. Dawson B, Trapp RG. **2005**. Preguntas de investigación sobre relaciones entre variables. En: *Bioestadística médica*. 4º ed. Ed. El Manual Moderno. México. pp 184.
46. De Girolami DH. **2003**. Anamnesis alimentaria y cálculo de la ingesta. En: *Fundamentos de valoración nutricional y composición corporal*. Ed. El Ateneo. pp 255-64.
47. De la Torre A, Debiton E, Durand D, Chardigny JM, Berdeaux O, Loreau O et al. **2005**. Conjugated linoleic acid isomers and their conjugated derivatives inhibit growth of human cancer cell lines. *Anticancer Res*; 25:3943-49.
48. De La Torre A, Gruffat D, Durand D, Micol D, Peyron A, Scislawski V et al. **2006**. Factors influencing proportion and composition of CLA in beef. *Meat Sci*; 73:258-68.
49. De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. **2008**. *Molecular Biology of Prostate Cancer*. En: *Principles and Practice of Oncology*. 8ª edición. Philadelphia, PY: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer. Vol.1.
50. Defagó MD, Perovic NR, Aguinaldo CA, Actis AB. **2009**. Desarrollo de un programa informático para estudios nutricionales. *Rev Panam Salud Pública*; 25:362-66.
51. Dhiman TR, Nam SH, Ure AL. **2005**. Factors affecting conjugated linoleic acid content in milk and meat. *Crit Rev Food Sci Nutr*; 45: 463-82.
52. Díaz M del P, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M et al. **2009**. Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*; 18:259-66.
53. Doll R, Peto R. **1981**. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*; 66:1191-308. Review.
54. Dori S, Trougouboff P, David R, Buchner A. **2000**. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Oral Oncol*; 36:450-3.
55. Eberl MM, Sunga AY, Farrell CD, Mahoney MC. **2005**. Patients with a family history of cancer: identification and management. *J Am Board Fam Pract*; 18:211-7. Review.
56. Edefonti V, Bravi F, La Vecchia C, Randi G, Ferraroni M, Garavello W et al. **2010**. Nutrient-based dietary patterns and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Oral Oncol*; 46:343-8.
57. Edefonti V, Randi G, La Vecchia C, Ferraroni M, Decarli A. **2009**. Dietary patterns and breast cancer: a review with focus on methodological issues. *Nutr Rev*; 67:297-314.
58. Edlich RF, Winters KL, Lin KY. **2005**. Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants*; 15:533-45.
59. Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC. **2010**. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med*; 170:1758-64.
60. Engeset D, Alsaker E, Lund E, Welch A, Khaw KT, Clavel-Chapelon F et al. **2006**. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*; 119:175-82.
61. Escrich E, Solanas M, Moral R, Costa I, Grau L. **2006**. Are the olive oil and other dietary lipids related to cancer? Experimental evidence. *Clin Transl Oncol*; 8:868-83. Review.
62. Eynard AR, Lopez CB. **2003**. Conjugated linoleic acid (CLA) versus saturated fats/cholesterol: their proportion in fatty and lean meats may affect the risk of developing colon cancer. *Lipids Health Dis* [Online]. Disponible en: <http://www.Lipidworld.com/content/2/1/6>. Consultado en enero 2010.
63. FAO-OMS. **2003**. Informe de una consulta de expertos. Dieta, nutrición y prevención de enfermedades crónicas. Ginebra. pp. 16
64. Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Tornero O, Ortega-García JA. **2011**. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. *Actas Urol Esp*; 35:282-8.

65. Field CJ, Schley PD. **2004**. Evidence for potential mechanisms for the effect of conjugated linoleic acid on tumor metabolism and immune function: lessons from n-3 fatty acids. *Am J Clin Nutr*; 79(6 Suppl):1190S-1198S. Review.
66. Forrest J, Campbell P, Kreiger N, Sloan M. **2008**. Salivary gland cancer: an exploratory analysis of dietary factors. *Nutr Cancer*; 60:469-73.
67. Fradet V, Cheng I, Casey G, Witte JS. **2009**. Dietary omega-3 fatty acids, cyclooxygenase-2 genetic variation, and aggressive prostate cancer risk. *Clin Cancer Res*; 15:2559-66.
68. Frankenfield D, Muth E, Rowe W. **1998**. The Harris-Benedict studies of human basal metabolism: history and limitations. *J Am Diet Assoc*; 98:439-45.
69. Freudenheim JL. **1993**. A review of study designs and methods of dietary assessment in nutritional epidemiology of chronic disease. *J Nutr*; 123(2 Suppl):401-5. Review.
70. Freudenheim JL. **1999**. Study design and hypothesis testing: issues in the evaluation of evidence from research in nutritional epidemiology. *Am J Clin Nutr*; 69:1315S-1321S. Review.
71. Gagliostro GA, Rodríguez A, Pellegrini P, Museo G, Gatti P, Garciarena D. **2007a**. Effect of pasteurization on cow milk fatty acid composition. *Rev Arg Prod Anim*; 27 Suppl 1:355.
72. Gagliostro GA, Rodríguez A, Pellegrini P, Museo G, Gatti P, Garciarena D. **2007b**. Effect of yogurt-making technology on the composition of fatty acids. *Rev Arg Prod Anim*; 27 Suppl 1:352.
73. Gagliostro GA, Rodríguez A, Pellegrini P, Museo G, Gatti P, Garciarena D. **2007c**. Persistency of conjugated linoleic acid (CLA) in cow spreadable cheese. *Rev Arg Prod Anim*; 27 Suppl 1:351.
74. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, Lee HP, Yu MC. **2003**. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer*; 89:1686-92.
75. Gaioli M, González DE, Amoedo D. **2009**. Hidroarsenismo crónico regional endémico: un desafío diagnóstico y de prevención. *Arch argent pediatr* [online]; 107: 467-473. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000500017&lng=es. Consultado en octubre 2011.
76. Garavello W, Lucenteforte E, Bosetti C, La Vecchia C. **2009**. The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol*; 58:25-34. Review.
77. Giacosa A, Barale R, Bavaresco L, Gatenby P, Gerbi V, Janssens J et al. **2013**. Cancer prevention in Europe: the Mediterranean diet as a protective choice. *Eur J Cancer Prev*. 22:90-5.
78. Gibson TM, Ferrucci LM, Tangrea JA, Schatzkin A. **2010**. Epidemiological and clinical studies of nutrition. *Semin Oncol*; 37:282-96. Review.
79. Gil A. **2010**. Epidemiología nutricional. En: *Tratado de nutrición Vol.III: Nutrición humana en el estado de salud*. 2º ed. pp 447-51.
80. Giordano SH. **2005**. A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist*; 10:471-9. Review.
81. Gooden E, Witterick IJ, Hacker D et al. **2002**. Parotid gland tumours in 255 consecutive patients: Mount Sinai Hospital's quality assurance review. *J Otolaryngol*; 31: 351-4.
82. Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH et al. **2003**. Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio: possible relationship to premenopausal but not to post-menopausal breast cancer risk in US women. *J Nutr*; 133:1409-14.
83. Granados S, Quiles JL, Gil A, Ramírez-Tortosa. **2006**. Dietary lipids and cancer. *Nutr Hosp*; 21:42-52.
84. Griinari JM, Corl BA, Lacy SH, Chouinard PY, Nurmela KV, Bauman DE. **2000**. Conjugated linoleic acid is synthesized endogenously in lactating dairy cows by Delta(9)-desaturase. *J Nutr*; 130:2285-91.
85. Griswold KE, Apgar GA, Robinson RA, Jacobson BN, Johnson D, Woody HD. **2003**. Effectiveness of short-term feeding strategies for altering conjugated linoleic acid content of beef. *J Anim Sci*; 81:1862-71.
86. Guyton AC, Hall JE. **1997**. Funciones reproductores y hormonales del varón (y de la glándula pineal). En: *Tratado de fisiología médica*. 9º edición. Estados Unidos: Editorial interamericana Mc Graw-Hill. pp 1103.

87. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. **2002**. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Ann Surg Oncol*; 9: 688-95.
88. Hajian-Tilaki K, Kaveh-Ahangar T, Hajian-Tilaki E. **2012**. Is educational level associated with breast cancer risk in Iranian women? *Breast Cancer*; 19:64-70.
89. Hedelin M, Chang ET, Wiklund F, Bellocco R, Klint A, Adolfsson J et al. **2007**. Association of frequent consumption of fatty fish with prostate cancer risk is modified by COX-2 polymorphism. *Int J Cancer*; 120:398-405.
90. Heinze VM, Actis AB. **2012**. Dietary conjugated linoleic acid and long-chain n-3 fatty acids in mammary and prostate cancer protection: a review. *Int J Food Sci Nutr*; 63:66-78.
91. Hirose K, Takezaki T, Hamajima N, Miura S, Tajima K. **2003**. Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer*; 107:276-82.
92. Holmes MD, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Rosner B, Speizer FE et al. **2003**. Meat, fish and egg intake and risk of breast cancer. *Int J Cancer*; 104:221-7.
93. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. **1997**. Diet and the risk of salivary gland cancer. *Am J Epidemiol*; 146:171-6.
94. Hu J, La Vecchia C, DesMeules M, Negri E, Mery L. **2008**. Meat and fish consumption and cancer in Canada. *Nutr Cancer*; 60:313-24.
95. Hubbard NE, Lim D, Erickson KL. **2003**. Effect of separate conjugated linoleic acid isomers on murine mammary tumorigenesis. *Cancer Lett*; 190:13-19.
96. Hursting SD, Lashinger LM, Colbert LH, Rogers CJ, Wheatley KW, Nunez NP et al. **2007**. Energy balance and carcinogenesis: underlying pathways and targets for intervention. *Curr Cancer Drug Targets*; 7:484-91.
97. In der Maur CD, Klokman WJ, Van Leeuwen FE, Tan IB, Rutgers EJ, Balm AJ. **2005**. Increased risk of breast cancer development after diagnosis of salivary gland tumour. *Eur J Cancer*; 41:1311-15.
98. Infojus: Sistema argentino de información jurídica. **2011**. Ley Nacional 25.326 Protección de los datos personales. Disponible en URL: http://www.infojus.gov.ar/index.php?kk_seccion=home. Consultado en junio 2011.
99. Instituto Nacional del Cáncer. **2011**. Clasificación celular del cáncer de mama. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/seno/HealthProfessional/page4/AllPages#2>. Consultado en octubre 2011.
100. Ip C, Banni S, Angioni E, Carta G, McGinley J, Thompson HJ et al. **1999**. Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J Nutr*; 129:2135-42.
101. Ip C, Dong Y, Thompson HJ, Bauman DE, Ip MM. **2001**. Control of rat mammary epithelium proliferation by conjugated linoleic acid. *Nutr Cancer*; 39:233-8.
102. Ip C, Ip MM, Loftus T, Shoemaker S, Shea-Eaton W. **2000**. Induction of apoptosis by conjugated linoleic acid in cultured mammary tumor cells and premalignant lesions of the rat mammary gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 9:689-96.
103. Ito FA, Ito K, Coletta RD, Vargas PA, Lopes MA. **2009**. Immunohistochemical study of androgen, estrogen and progesterone receptors in salivary gland tumors. *Braz Oral Res*; 23:393-8.
104. Jackson MD, Walker SP, Simpson-Smith CM, Lindsay CM, Smith G, McFarlane-Anderson N et al. **2012**. Associations of whole-blood fatty acids and dietary intakes with prostate cancer in Jamaica. *Cancer Causes Control*; 23:23-33.
105. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. **2011**. Global Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin*; 61:69-90.
106. Johnsen NF, Tjønneland A, Thomsen BL, Christensen J, Loft S, Friedenreich C et al. **2009**. Physical activity and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer*; 125:902-8.

107. Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. **2007**. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr*; 137:2599-2607.
108. Kemp MQ, Jeffy BD, Romagnolo DF. **2003**. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53-dependent mechanism: Effects on the expression of G1-restriction points in breast and colon cancer cells. *J Nutr*; 133:3670-3077.
109. Kim J, Lim SY, Shin A, Sung MK, Ro J, Kang HS et al. **2009**. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer*; 9:216.
110. Kim JH, Hubbard NE, Ziboh V, Erickson KL. **2005**. Attenuation of breast tumor cell growth by conjugated linoleic acid via inhibition of 5-lipoxygenase activating protein. *Biochimica Biophys Acta*; 1736:244-50.
111. Kramer JKG, Parodi PW, Jensen RG, Mossoba MM, Yurawecz MP, Adlof RO. **1998**. Rumenic acid: A proposed common name for the major conjugated linoleic acid isomer found in natural products. *Lipids*; 33:835.
112. Kristal AR, Cohen JH, Qu P, Stanford JL. **2002**. Associations of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 11:719-25.
113. Laloux L, du Chaffaut L, Razanamahefa L, Lafay L. **2007**. *Trans* fatty acid content of foods and intake levels in France. *Eur J Lipid Sci Technol*; 109:918-29
114. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. **2009**. Conjugated linoleic acid intake and breast cancer risk in a prospective cohort of Swedish Women. *Am J Clin Nutr*; 90:556-60.
115. Latarjet R. *Anatomía Humana*. **2004**. 4^o edición. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 1260-75.
116. Latimori NJ, Kloster AM, García PT, Carduza FJ, Grigioni G, Pensel NA. **2008**. Diet and genotype effects on the quality index of beef produced in the Argentine Pampeana region. *Meat Sci*; 79:463-69.
117. Lavillonniere F, Chajes V, Martin JC, Sebedio JL, Lhuillery C, Bougnoux P. **2003**. Dietary purified *cis*-9, *trans*-11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemically induced mammary tumors in rats. *Nutr Cancer*; 45:190-4.
118. Leitzmann MF, Stampfer MJ, Michaud DS, Augstsson K, Colditz GC, Willett WC et al. **2004**. Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Am J Clin Nutr*; 80:204-16.
119. Lema S, Longo EN, Lopresti A. **2003**. Guías alimentarias: manual de multiplicadores. 1^a. ed. Buenos Aires: Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas. pp 22-28.
120. Liu Y, Hu F, Li D, Wang F, Zhu L, Chen W et al. **2011**. Does physical activity reduce the risk of prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*; 60:1029-44.
121. Lock AL, Corl BA, Barbano DM, Bauman DE, Ip C. **2004**. The anticarcinogenic effect of trans-11 18:1 is dependent on its conversion to cis-9, trans-11 CLA by delta9-desaturase in rats. *J Nutr*; 134:2698-2704.
122. López-Miranda J, Pérez-Jiménez F, Ros E, De Caterina R, Badimón L, Covas MI et al. **2010**. Olive oil and health: summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaén and Córdoba (Spain) 2008. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*; 20:284-94.
123. Lynch BM, Neilson HK, Friedenreich CM. **2011**. Physical activity and breast cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*; 186:13-42.
124. MacDonald HB. **2000**. Conjugated linoleic acid and disease prevention: a review of current knowledge. *J Am Coll Nutr*; 19:111S-118S.
125. MacLean CH, Newberry SJ, Mojica WA, Khanna P, Issa AM, Suttorp MJ et al. **2006**. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA*; 295:403-15. Review.
126. Madron MS, Peterson DG, Dwyer DA, Corl BA, Baumgard LH, Beermann DH et al. **2002**. Effect of extruded full-fat soybeans on conjugated linoleic acid content of intramuscular, intermuscular, and subcutaneous fat in beef steers. *J Anim Sci*; 80:1135-43.
127. Maillard V, Bougoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonniere F et al. **2002**. n-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*; 98:78-83.

128. Männistö S, Pietinen P, Virtanen MJ, Salminen I, Albanes D, Giovannucci E et al. **2003**. Fatty acids and risk of prostate cancer in a nested case-control study in male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 12:1422–28.
129. Martinez Ferrer J, Ustarroz E, Ferrayoli CG, Brunetti MA, Simondi J, De León M et al. **2004**. Concentración de ácido linoleico conjugado (c9t11CLA) y perfil de ácidos grasos en la carne de novillos sometidos a diferentes regímenes de alimentación. *Rev Arg Prod Anim*; 24(Supl. 1):13-14.
130. Martins S, Lopes PA, Alfaia CM, Ribeiro VS, Guerreiro TV, Fontes CM et al. **2007**. Contents of conjugated linoleic acid isomers in ruminant-derived foods and estimation of their contribution to daily intake in Portugal. *Br J Nutr*; 98:1206-13.
131. McCann SE, Ip C, Ip MM, McGuire MK, Muti P, Edge SB et al. **2004**. Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer, Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 13:1480-4.
132. McGregor SE, Courneya KS, Kopciuk KA, Tosevski C, Friedenreich CM. **2013**. Case-control study of lifetime alcohol intake and prostate cancer risk. *Cancer Causes Control*; 24:451-61.
133. Medline Plus. **2012**. Cáncer de mama. Disponible en URL: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000913.htm>. Consultado en febrero 2012.
134. Mendenhall WM, Riggs CE Jr, Cassisi NJ. **2005**. Treatment of head and neck cancers. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins. pp 662-732.
135. Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL et al. **2002**. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*; 31:78-85.
136. Moore SC, Peters TM, Ahn J, Park Y, Schatzkin A, Albanes D et al. **2009**. Age-specific physical activity and prostate cancer risk among white men and black men. *Cancer*; 115:5060-70.
137. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y. **2003**. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol*; 119:801-6.
138. National Institutes of Health and National Cancer Institute; Departament of health and human services. **2009**. Proyecto Piloto Cáncer de Seno en E.E. U.U. y América Latina. Estados Unidos. 2009. Disponible en: www.cancer.gov/aboutnci/olacpd/breastcancerpilotproject. Consultado en septiembre 2011.
139. Navoni JA, De Pietri D, Garcia S, Villaamil Lepori EC. **2012**. Health risk for the vulnerable population exposed to arsenic in the province of Buenos Aires, Argentina. *Rev Panam Salud Publica*; 31:1-8.
140. Nishikawa A, Mori Y, Lee IS, Tanaka T, Hirose M. **2004**. Cigarette smoking, metabolic activation and carcinogenesis. *Curr Drug Metab*; 5:363-73. Review.
141. Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P. **2003**. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *Breast*; 12:128-35.
142. Noci F, French P, Monahan FJ, Moloney AP. **2007**. The fatty acid composition of muscle fat and subcutaneous adipose tissue of grazing heifers supplemented with plant oil-enriched concentrates. *J Anim Sci*; 85:1062-73.
143. Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Heys SD, Wahle KW. **2004**. Conjugated linoleic acids (CLAs) decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for *cis*-9, *trans*-11 and *trans*-10, *cis*-12 isomers. *Carcinogenesis*; 25:1185-91.
144. Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodriguez J, Posso-Valencia HJ. **1999**. Reproductive risk factors associated with breast cancer in Colombian women. *Rev Saude Publica*; 33:237-45.
145. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). **2013**. FAOSTAT. Disponible en URL : <http://faostat.fao.org/site/610/default.aspx#ancor>. Consultado en febrero 2013.
146. Páez R. **2007**. Aspectos diferenciales de la fracción grasa en productos lácteos. *Revista Industria Lechera*; 739:6-7.

147. Pala V, Krogh V, Muti P, Chajes V, Riboli E, Micheli A et al. **2001**. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J Natl Cancer Inst*; 93:1088-95.
148. Palmquist DL, Lock AL, Shingfield KJ, Bauman DE. **2005**. Biosynthesis of conjugated linoleic acid in ruminants and humans. *Adv Food Nutr Res*; 50:179-217.
149. Palombo JD, Ganguly A, Bistrrian BR, Menard MP. **2002**. The antiproliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer Lett*; 177:163-72.
150. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. **2007**. Fat and meat intake and prostate cancer risk: The Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer*; 121:1339-45.
151. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. **2011**. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*; 105 Suppl 2:S77-81.
152. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Lipworth L, La Vecchia C. **2011**. Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010. *Curr Pharm Des*; 17:805-12. Review.
153. Pérez Sánchez A. **1995**. Patología de la mama. En: *Ginecología*. 2^o edición. Santiago de Chile: Mediterráneo. pp 325-77.
154. Pérez-Carrera A, Fernández-Cirelli A. **2005**. Arsenic concentration in water and bovine milk in Cordoba, Argentina. Preliminary results. *J Dairy Res*; 72:122-4.
155. Perovic NR, Defagó MD, Aguinaldo A, Joekes S, Actis AB. **2006**. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess lipid and phytochemical intake in relation to certain hormone-dependent tumors in Argentina. *Pub Health Nutr*; 9:114.
156. Petti S, Masood M, Messano GA, Scully C. **2013**. Alcohol is not a risk factor for oral cancer in nonsmoking, betel quid non-chewing individuals. A metaanalysis update. *Ann Ig*; 25:3-14.
157. Pieta B, Samulak D, Opala T, Iwanowicz-Palus G, Wilczak M, Grodecka-Gazdecka S et al. **2009**. Women's lifestyle and the risk of breast tumors. *Eur J Gynaecol Oncol*; 30:186-9.
158. Pöschl G, Seitz HK. **2004**. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*; 39:155-65. Review.
159. Prior P, Waterhouse JA. **1977**. Second primary cancers in patients with tumours of the salivary glands. *Br J Cancer*; 36:362-8.
160. Pronk A, Ji BT, Shu XO, Chow WH, Xue S, Yang G et al. **2011**. Physical activity and breast cancer risk in Chinese women. *Br J Cancer*; 105:1443-50.
161. Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. **2011**. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis* [Online]. Disponible en: <http://www.lipidworld.com/content/10/1/127>. Consultado en enero 2010.
162. Ranjan P, Dalela D, Sankhwar SN. **2006**. Diet and benign prostatic hyperplasia: implications for prevention. *Urology*; 68:470-6.
163. Ratnasinghe LD, Modali RV, Seddon MB, Lehman TA. **2010**. Physical activity and reduced breast cancer risk: a multinational study. *Nutr Cancer*; 62:425-35.
164. Realini CE, Duckett SK, Brito GW, Dalla Rizza M, De Mattos D. **2004**. Effect of pasture vs. concentrate feeding with or without antioxidants on carcass characteristics, fatty acid composition, and quality of Uruguayan beef. *Meat Sci*; 66:567-77.
165. Redondo CM, Gago-Domínguez M, Ponte SM, Castelo ME, Jiang X, García AA et al. **2012**. Breast feeding, parity and breast cancer subtypes in a Spanish cohort. *PLoS One*; 7:e40543.
166. Richter EK, Shawish KA, Scheeder MRL, Colombani PC. **2009**. *Trans* fatty acid content of selected Swiss foods: The Trans Swiss Pilot study. *Journal of Food Composition and Analysis*; 22:479-84.
167. Ritzenthaler KL, McGuire MK, Falen R, Shultz TD, Dasgupta N, McGuire MA. **2001**. Estimation of conjugated linoleic acid intake by written dietary assessment methodologies underestimates actual intake evaluated by food duplicate methodology. *J Nutr*; 131:1548-54.
168. Robbins SL, Cotran RS. **2005**. Patología estructural y funcional. 7^o edición. España: Elsevier España SA. pp. 1050-59.

169. Robbins SL. **1995**. La mama. En: Patología estructural y funcional. 5^o edición. España: Interamericana de España. pp. 1201-24.
170. Robles SC, Galanis E. **2002**. El cáncer de mama en América Latina y el Caribe. Rev Panam Salud Pública; 12:2.
171. Romero FR, Romero AW, de Almeida RM, de Oliveira FC Jr, Tambara Filho R. **2012**. The significance of biological, environmental, and social risk factors for prostate cancer in a cohort study in Brazil. Int Braz J Urol; 38:769-78.
172. Rossi M, Garavello W, Talamini R, Negri E, Bosetti C, Del Maso L et al. **2007**. Flavonoids and the risk of oral and pharyngeal cancer: a case-cancer study from Italy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 16:1621-5.
173. Rota M, Scotti L, Turati F, Tramacere I, Islami F, Bellocco R et al. **2012**. Alcohol consumption and prostate cancer risk: a meta-analysis of the dose-risk relation. Eur J Cancer Prev; 21:350-9.
174. Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A et al. **2002**. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 11:1353-60.
175. Sadetzki S, Oberman B, Mandelzweig L, Chetrit A, Ben-Tal T, Jarus-Hakak A et al. **2008**. Smoking and risk of parotid gland tumors: a nationwide case-control study. Cancer; 112:1974-82.
176. Sammán N. **2008**. Informe Reunión Nacional ARGENFOODS 2008. Proyecto de Cooperación Técnica FAO TCP/RLA 3107 "Desarrollo de bases de datos y tablas de composición de alimentos de Argentina, Chile y Paraguay para fortalecer el comercio internacional y la protección de los consumidores".
177. Sarriés MV, Murray BE, Moloney AP, Troy D, Beriain MJ. **2009**. The effect of cooking on the fatty acid composition of *longissimus* muscle from beef heifers fed rations designed to increase the concentration of conjugated linoleic acid in tissue. Meat Sci; 81:307-12.
178. Schenker JG, Levinsky R, Ohel G. **1984**. Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. Cancer; 54:145-50.
179. Schmid A, Collomb M, Sieber R, Bee G. **2006**. Conjugated linoleic acid in meat and meat products: A review. Meat Sci; 73:29-41.
180. Schoonen WM, Salinas CA, Kiemenev LA, Stanford JL. **2005**. Alcohol consumption and risk of prostate cancer in middle-aged men. Int J Cancer; 113:133-40.
181. Schrezenmeir J, Jagla A. **2000**. Milk and diabetes. J Am Coll Nutr; 19(2 Suppl):176S-190S. Review.
182. Shannon J, Cook LS, Stanford JL. **2003**. Dietary intake and risk of postmenopausal breast cancer (United States). Cancer Causes Control; 14:19-27.
183. Simopoulos AP. **2008**. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. Exp Biol Med (Maywood); 233:674-88. Review.
184. Singh P, Kapil U, Shukla N, Deo S, Dwivedi S. **2011**. Association of overweight and obesity with breast cancer in India. Indian J Community Med; 36:259-62.
185. Smailyte G, Jasilionis D, Ambrozaitiene D, Stankuniene V. **2012**. Educational inequalities in cancer incidence and mortality in Lithuania: a record linkage study. Cancer Epidemiol; 36:279-83.
186. Smith BK, Robinson LE, Nam R, Ma DW. **2009**. Trans-fatty acids and cancer: a mini-review. Br J Nutr; 102:1254-66. Review.
187. Snedeker SM. **2006**. Chemical exposures in the workplace: effect on breast cancer risk among women. AAOHN J; 54:270-9.
188. Song HJ, Sneddon AA, Heys SD, Wahle KW. **2006**. Induction of apoptosis and inhibition of NF-kappaB activation in human prostate cancer cells by the cis-9, trans-11 but not the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid. Prostate; 66:839-46.
189. Sonoda T, Nagata Y, Mori M, Miyayama N, Takashima N, Okumura K et al. **2004**. A case-control study of diet and prostate cancer in Japan: possible protective effect of traditional Japanese diet. Cancer Sci; 95:238-42.
190. Sousa J, De Sa O. **2001**. Salivary gland tumours: an analysis of 62 cases. Indian J Cancer; 38:38-45.

191. Speight PM, Barrett AW. **2002**. Salivary gland tumours. *Oral Dis*; 8:229-40.
192. Spiro RH, Thaler HT, Hicks WF, Kher UA, Huvos AH, Strong EW. **1991**. The importance of clinical staging of minor salivary gland carcinoma. *Am J Surg*; 162:330-6.
193. Stedman, TL. **1993**. *Diccionario de Ciencias Médicas Ilustrado*. 25° edición. Argentina: Editorial Médica Panamericana; p. 640, 1134-35.
194. Stein QP, Flanagan JD. **2010**. Genetic and familial factors influencing breast, colon, prostate and lung cancers. *S D Med; Spec No*:16-22.
195. Stripp C, Overvad K, Christensen J, Thomsen BL, Olsen A, Møller S et al. **2003**. Fish intake is positively associated with breast cancer incidence rate. *J Nutr*; 133:3664-69.
196. Su LJ, Mahabir S, Ellison GL, McGuinn LA, Reid BC. **2011**. Epigenetic contributions to the relationship between cancer and dietary intake of nutrients, bioactive food components, and environmental toxicants. *Front Genet*; 2:91.
197. Sugawara Y, Kakizaki M, Nagai M, Tomata Y, Hoshi R, Watanabe I et al. **2013**. Lactation pattern and the risk for hormone-related female cancer in Japan: the Ohsaki Cohort Study. *Eur J Cancer Prev*; 22:187-92.
198. Suzuki S, Kojima M, Tokudome S, Mori M, Sakauchi F, Wakai K et al. **2013**. Obesity/Weight gain and breast cancer risk: findings from the Japan collaborative cohort study for the evaluation of cancer risk. *J Epidemiol*; 23:139-45.
199. Swanson GM, Burns PB. **1997**. Cancers of the salivary gland: workplace risks among women and men. *Ann Epidemiol*; 7:369-74.
200. Sygut D, Bień S, Ziółkowska M, Sporny S. **2008**. Immunohistochemical expression of androgen receptor in salivary gland cancers. *Pol J Pathol*; 59:205-10.
201. Taghavi N, Yazdi I. **2007**. Type of food and risk of oral cancer. *Arch Iran Med*; 10:227-32. Review.
202. Tang J, Yang J. **2009**. Etiopathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Indian J Urol*; 25:312-17.
203. Tanmahasamut P, Liu JB, Hendry LB, Sidell N. **2004**. Conjugated linoleic acid blocks estrogen signaling in human breast cancer cells. *J Nutr*; 134:674-80.
204. Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C. **2002**. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer*; 44:1-6.
205. Terry PD, Terry JB, Rohan TE. **2004**. Long-chain (n-3) fatty acid intake and risk of cancers of the breast and the prostate: recent epidemiological studies, biological mechanisms, and directions for future research. *J Nutr*; 134(12 Suppl):3412S-3420S. Review.
206. Theriault C, Fitzpatrick PJ. **1986**. Malignant parotid tumors. Prognostic factors and optimum treatment. *Am J Clin Oncol*; 9:510-6.
207. Thiébaud AC, Chajès V, Gerber M, Boutron-Ruault MC, Joulin V, Lenoir G et al. **2009**. Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer. *Int J Cancer*; 124:924-31.
208. Thompson AK, Shaw DI, Minihane AM, Williams CM. **2008**. Trans-fatty acids and cancer: the evidence reviewed. *Nutr Res Rev*; 21:174-88. Review.
209. Vazquez MB, Witriw MW. **1997**. *Modelos visuales de alimentos y tablas de relación de peso/volumen*. 1° edición. Buenos Aires. pp 1-42.
210. Velayos S. **2004**. *Anatomía de la cabeza para Odontólogos*. 4° edición. Buenos Aires: Médica Panamericana. pp. 217-27.
211. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao YT et al. **2004**. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*; 96:99-106. Review.
212. Voorrips LE, Brants HA, Kardinaal AF, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA. **2002**. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Clin Nutr*; 76:873-82.
213. Wahle KW, Heys SD. **2002**. Cell signal mechanisms, conjugated linoleic acids (CLAs) and anti-tumorigenesis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*; 67:183-6. Review.

214. Wakai K, Tamakoshi K, Date C, Fukui M, Suzuki S, Lin Y et al. JACC Study Group. **2005**. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*; 96:590-9.
215. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. **2009**. Cigarette smoking and prostate cancer in a prospective US cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 18:2427-35.
216. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. **2007**. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr*; 85:1203-11.
217. WHO/FAO. **2003**. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Technical Report Series 916. Report of a Joint WHO/FAO Expert Consultation. Disponible en URL: <http://www.fao.org/DOCREP/005/AC911E/AC911E00.HTM>
218. Wilson RT, Moore LE, Dosemeci M. **2004**. Occupational exposures and salivary gland cancer mortality among African American and white workers in the United States. *J Occup Environ Med*; 46:287-97.
219. Wirfält E, Vessby B, Mattisson I, Gullberg B, Olsson H, Berglund G. **2004**. No relations between breast cancer risk and fatty acids of erythrocyte membranes in postmenopausal women of the Malmö Diet Cancer cohort (Sweden). *Eur J Clin Nutr*; 58:761-70.
220. Witt PM, Christensen JH, Schmidt EB, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K et al. **2009**. Marine n-3 polyunsaturated fatty acids in adipose tissue and breast cancer risk: a case-cohort study from Denmark. *Cancer Causes Control*; 20:1715-21.
221. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. **2007**. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR.
222. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. **1997**. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC: AICR. pp 1-19, 54-56, 102, 317, 373, 401-403.
223. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. **2005**. Chapter 5 Tumours of the salivary glands. pp 210-81.
224. Yang H, Holcroft J, Glickman BW, de Boer JG. **2003**. Conjugated linoleic acid inhibits mutagenesis by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b] pyridine in the prostate of Big Blue rats. *Mutagenesis*; 18:195-200.
225. Young-McCaughan S. **2012**. Potential for prostate cancer prevention through physical activity. *World J Urol*; 30:167-79.
226. Zheng W, Shu XO, Ji BT, Gao YT. **1996**. Diet and other risk factors for cancer of the salivary glands: a population-based case-control study. *Int J Cancer*; 67:194-8.
227. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. **2012**. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care*; 17:402-14.
228. Znaor A, Brennan P, Gajalakshmi V, Mathew A, Shanta V, Varghese C et al. **2003**. Independent and combined effects of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking on the risk of oral, pharyngeal and esophageal cancers in Indian men; 105:681-6.

Anexo 1. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO **“CASOS”**

Estimado voluntario/a:

Se lo/la invita a participar en un estudio de investigación que será llevado a cabo por su médico y otros profesionales en ciencias de la salud pertenecientes al Hospital Privado, Hospital Córdoba y Universidad Nacional de Córdoba.

Al respecto, usted debe tener en cuenta que:

- El propósito de este estudio, que se ajusta a las normas internacionales referidas a la ética, es investigar si hay relación entre los tumores de las glándulas salivales y los de la próstata y la mama, a fin de prevenirlos. El uso de la saliva se prefiere al de la sangre por ser un método sencillo y sin riesgo. En ella se van a estudiar marcadores de esas enfermedades y se van a analizar los lípidos (grasas) que contiene de acuerdo a los alimentos que se consumen.
- Su participación es voluntaria; por lo tanto, si decide no intervenir, no se perjudicará el plan de tratamiento de la enfermedad que lo/la afecta. Si acepta, no correrá ningún riesgo y se verá beneficiado/a porque se le efectuarán estudios que lo/la ayudarían a prevenir enfermedades en otros órganos (glándulas salivales, mama o próstata) y eso contribuiría al cuidado de la salud de otras personas que, como usted, padezcan lo mismo.
- Su participación activa se refiere a un único momento del estudio y consiste en dos o tres encuentros con los profesionales intervinientes antes de que lo/la traten por su enfermedad. El trabajo de investigación llevará alrededor de cinco años en total.
- Su médico lo/la va a informar acerca de las características del estudio y debe contestar todas sus preguntas y aclarar todas sus dudas.
- Antes del tratamiento de su enfermedad, se recogerá material (saliva y sangre) y datos personales, sobre alimentación, hábitos, etc., siempre de manera confidencial, y que no le significarán ningún daño físico ni psicológico. Todos los procedimientos a solicitar durante el transcurso del estudio, y que no sean parte del diagnóstico o tratamiento indicado para su enfermedad, no escapan a los métodos de rutina, no son invasivos y serán efectuados sin cargo adicional. Por ejemplo, si usted es mujer y tiene una patología en las glándulas salivales se le a pedir ecografía, mamografía -en mayores de 40 años- y un examen clínico de mamas; si es varón, ecografía y examen de próstata. Durante el tratamiento de su enfermedad, se van a apartar para el estudio pequeños trozos del tejido que deban extirparle en la biopsia/cirugía como parte del diagnóstico/tratamiento de la misma. Después de su tratamiento, se van a tomar uno o dos cortes del trozo de tejido de la biopsia (taco) que queda en el hospital.
- Por lo tanto, y dentro de los procedimientos propios del estudio, se le va a solicitar que:
 - a) Conteste a una serie de preguntas que le hará el médico y que constan en una ficha de registro clínico preparada para este estudio.
 - b) Conteste a un cuestionario sobre los alimentos que habitualmente consume. Las preguntas serán formuladas por dos nutricionistas, quienes anotarán las respuestas en una planilla.

- c) Recoja y done muestras de saliva de acuerdo a las instrucciones que oportunamente le serán entregadas. Las mismas serán congeladas para que, después de algún tiempo, se analicen los lípidos (grasas) que contiene y se estudien marcadores.
- d) Done 2 ml. de la sangre que le tienen que extraer para los análisis de laboratorio que le solicite su médico para el diagnóstico y/o tratamiento de su enfermedad. El uso de esa sangre, que se va a mantener congelada por algún tiempo, no va a afectar los procedimientos solicitados por su médico ni sus resultados; la misma se va a emplear para analizar los lípidos (grasas) que contiene y para estudiar marcadores.
- e) Autorice a que pequeños trozos del material extirpado durante la cirugía y/o biopsia que deban practicarle como parte del diagnóstico/tratamiento de su enfermedad, se destinen al estudio para analizar lípidos (grasas) y marcadores. El uso de ese material, que se va a mantener congelado por algún tiempo, no va a afectar los procedimientos solicitados por su médico ni sus resultados.
- f) Autorice a que, aún pasado algún tiempo y para estudiar marcadores, se hagan uno o dos cortes en el trozo de tejido de la biopsia (taco) que siempre queda en el hospital, sin que el resto se vea afectado para futuros análisis.
- La información recogida a través de la ficha de registro clínico, como así también de todas las etapas del estudio, será almacenada, analizada y eventualmente publicada en revistas científicas en forma anónima.

Los profesionales integrantes del equipo de investigación agradecen su valiosa colaboración.

Tras haber sido debidamente informado/a por el profesional abajo firmante acerca de las características del estudio, y en conformidad con las condiciones antes mencionadas, acepto voluntariamente participar en el mismo.

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del/la voluntario/a	Aclaración
---------------	-----------------	---------------------------	------------

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del testigo	Aclaración
---------------	-----------------	-------------------	------------

Lugar y fecha	Firma y sello del profesional	Aclaración
---------------	-------------------------------	------------

CONSENTIMIENTO INFORMADO **“CONTROLES”**

Estimado voluntario/a:

Se lo/la invita a participar en un estudio de investigación que será llevado a cabo por su médico y otros profesionales en ciencias de la salud pertenecientes al Hospital Privado, Hospital Córdoba y Universidad Nacional de Córdoba.

Al respecto, usted debe tener en cuenta que:

- El propósito de este estudio, que se ajusta a las normas internacionales referidas a la ética, es investigar si hay relación entre los tumores de las glándulas salivales y los de la próstata y la mama, a fin de prevenirlos. El uso de la saliva se prefiere al de la sangre por ser un método sencillo y sin riesgo. En ella se van a estudiar marcadores de esas enfermedades y se van a analizar los lípidos (grasas) que contiene de acuerdo a los alimentos que se consumen.
- Su participación es voluntaria. Si acepta, no correrá ningún riesgo y va a contribuir al cuidado de la salud de otras personas.
- Su participación activa se refiere a un único momento del estudio y consiste en dos o tres encuentros con los profesionales intervinientes. El trabajo de investigación llevará alrededor de cinco años en total.
- Su médico lo/la va a informar acerca de las características del estudio y debe contestar todas sus preguntas y aclarar todas sus dudas.
- Los procedimientos a realizar durante el transcurso del estudio no escapan a los métodos de rutina; se van a efectuar de manera confidencial y sin cargo adicional y no le significarán ningún daño físico ni psicológico.
- Por lo tanto, y dentro de los procedimientos propios del estudio, se le va a solicitar que:
 - a) Conteste a una serie de preguntas que le hará el médico y que constan en una ficha de registro clínico preparada para este estudio.
 - b) Conteste a un cuestionario sobre los alimentos que habitualmente consume. Las preguntas serán formuladas por dos nutricionistas, quienes anotarán las respuestas en una planilla.
 - c) Recoja y done muestras de saliva de acuerdo a las instrucciones que oportunamente le serán entregadas. Las mismas serán congeladas para que, después de algún tiempo, se analicen los lípidos (grasas) que contiene y se estudien marcadores.
 - d) Done 2 ml. de sangre que podrían extraerle para análisis de laboratorio de rutina. El uso de esa sangre, que se va a mantener congelada por algún tiempo, no va a afectar los procedimientos solicitados por su médico ni sus resultados; la misma se va a emplear para analizar los lípidos (grasas) que contiene y para estudiar marcadores.

- La información recogida a través de la ficha de registro clínico, como así también de todas las etapas del estudio, será almacenada, analizada y eventualmente publicada en revistas científicas en forma anónima.

Los profesionales integrantes del equipo de investigación agradecen su valiosa colaboración.

Tras haber sido debidamente informado/a por el profesional abajo firmante acerca de las características del estudio, y en conformidad con las condiciones antes mencionadas, acepto voluntariamente participar en el mismo.

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del/la voluntario/a	Aclaración
---------------	-----------------	---------------------------	------------

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del testigo	Aclaración
---------------	-----------------	-------------------	------------

Lugar y fecha	Firma y sello del profesional	Aclaración
---------------	-------------------------------	------------

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE 21 AÑOS **“CASOS”**

Estimado/a Señor/Señora:

Se invita a su hijo/a a participar en un estudio de investigación que será llevado a cabo por su médico y otros profesionales en ciencias de la salud pertenecientes al Hospital Privado, Hospital Córdoba y Universidad Nacional de Córdoba.

Al respecto, usted debe tener en cuenta que:

- El texto de este Consentimiento Informado debe ser leído por el profesional y dirigirse a usted como representante legal de su hijo/a.
- Su hijo/a (si es mayor de 14 años) debe firmar este Consentimiento Informado, además de hacerlo usted como su representante legal.
- El propósito de este estudio, que se ajusta a las normas internacionales referidas a la ética, es investigar si hay relación entre los tumores de las glándulas salivales y los de la próstata y la mama, a fin de prevenirlos. El uso de la saliva se prefiere al de la sangre por ser un método sencillo y sin riesgo. En ella se van a estudiar marcadores de esas patologías y se van a analizar los lípidos (grasas) que contiene de acuerdo a los alimentos que se consumen.
- La participación es voluntaria; por lo tanto, si su hijo/a decide no intervenir, no se perjudicará el plan de tratamiento de la enfermedad que lo/la afecta. Si acepta, el/ella no correrá ningún riesgo y se verá beneficiado/a porque se le efectuarán estudios que lo/la ayudarían a prevenir enfermedades en otros órganos (glándulas salivales, mama o próstata) y eso contribuiría al cuidado de la salud de otras personas que, como su hijo/a, padezcan lo mismo.
- La participación activa de su hijo/hija se refiere a un único momento y consiste en dos o tres encuentros con los profesionales intervinientes antes de que lo/la traten por su enfermedad. El trabajo de investigación llevará alrededor de cinco años en total.
- El médico de su hijo/a los va a informar acerca de las características del estudio y debe contestar todas sus preguntas y aclarar todas sus dudas.
- Antes del tratamiento de la enfermedad diagnosticada a su hijo/a, se recogerá material (saliva y sangre) y datos personales, sobre alimentación, hábitos, etc., siempre de manera confidencial, y que no le significarán ningún daño físico ni psicológico. Todos los procedimientos a solicitar durante el transcurso del estudio, y que no sean parte del diagnóstico o tratamiento indicado para la enfermedad diagnosticada a su hijo/hija, no escapan a los métodos de rutina, no son invasivos y serán efectuados sin cargo adicional. Por ejemplo, si su hija tiene una patología en las glándulas salivales se le va a pedir una ecografía y examen clínico de mamas; si es varón, ecografía y examen de próstata. Durante el tratamiento de la enfermedad de su hijo/a, se van a apartar para el estudio pequeños trozos del tejido que deban extirparle en la biopsia/cirugía como parte del diagnóstico/tratamiento de la misma. Después de su tratamiento, se van a tomar uno o dos cortes del trozo de tejido de la biopsia (taco) que queda en el hospital.
- Por lo tanto, y dentro de los procedimientos propios del estudio, se le va a solicitar que:

- a) Conteste a una serie de preguntas que el médico le hará a su hijo/a y que constan en una ficha de registro clínico preparada para este estudio.
 - b) Conteste a un cuestionario sobre los alimentos que su hijo/a consume habitualmente. Las preguntas serán formuladas por dos nutricionistas, quienes anotarán las respuestas en una planilla.
 - c) Su hijo/a recoja y done muestras de saliva de acuerdo a las instrucciones que oportunamente le serán entregadas. Las mismas serán congeladas para que, después de algún tiempo, se analicen los lípidos (grasas) que contiene y se estudien marcadores.
 - d) Su hijo/a done 2 ml. de la sangre que le tienen que extraer para los análisis de laboratorio que le solicite el médico para el diagnóstico y/o tratamiento de su enfermedad. El uso de esa sangre, que se va a mantener congelada por algún tiempo, no va a afectar los procedimientos solicitados por el médico ni sus resultados; la misma se va a emplear para analizar los lípidos (grasas) que contiene y para estudiar marcadores.
 - e) Autorice a que, pequeños trozos del material extirpado durante la cirugía y/o biopsia que deban practicarle a su hijo/a como parte del diagnóstico/tratamiento de su enfermedad, se destinen al estudio para analizar lípidos (grasas) y marcadores. El uso de ese material, que se va a mantener congelado por algún tiempo, no va a afectar los procedimientos solicitados por el médico ni sus resultados.
 - f) Autorice a que, aún pasado algún tiempo y para estudiar marcadores, se hagan uno o dos cortes en el trozo de tejido de la biopsia (taco) efectuada a su hijo/a y que siempre queda en el hospital, sin que el resto se vea afectado para futuros análisis.
- La información recogida a través de la ficha de registro clínico, como así también de todas las etapas del estudio, será almacenada, analizada y eventualmente publicada en revistas científicas en forma anónima.

Los profesionales integrantes del equipo de investigación agradecen su valiosa colaboración.

Tras haber sido debidamente informado/a por el profesional abajo firmante acerca de las características del estudio y, en conformidad con las condiciones antes mencionadas, acepto la participación voluntaria de mi hijo/a en el mismo.

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del/la voluntario/a	Aclaración
---------------	-----------------	---------------------------	------------

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma de padre, madre o tutor	Aclaración
---------------	-----------------	-------------------------------	------------

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del testigo	Aclaración
---------------	-----------------	-------------------	------------

Lugar y fecha	Firma y sello del profesional	Aclaración
---------------	-------------------------------	------------

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE 21 AÑOS **“CONTROLES”**

Estimado/a Señor/Señora:

Se invita a su hijo/a a participar en un estudio de investigación que será llevado a cabo por su médico y otros profesionales en ciencias de la salud pertenecientes al Hospital Privado, Hospital Córdoba y Universidad Nacional de Córdoba.

Al respecto, usted debe tener en cuenta que:

- El texto de este Consentimiento Informado debe ser leído por el profesional y dirigirse a usted como representante legal de su hijo/a.
- Su hijo/a (si es mayor de 14 años) debe firmar este Consentimiento Informado, además de hacerlo usted como su representante legal.
- El propósito de este estudio, que se ajusta a las normas internacionales referidas a la ética, es investigar si hay relación entre los tumores de las glándulas salivales y los de la próstata y la mama, a fin de prevenirlos. El uso de la saliva se prefiere al de la sangre por ser un método sencillo y sin riesgo. En ella se van a estudiar marcadores de esas patologías y se van a analizar los lípidos (grasas) que contiene de acuerdo a los alimentos que se consumen.
- La participación es voluntaria; si acepta, el/ella no correrá ningún riesgo y va a contribuir al cuidado de la salud de otras personas.
- La participación activa de su hijo/hija se refiere a un único momento del estudio y consiste en dos o tres encuentros con los profesionales intervinientes. El trabajo de investigación llevará alrededor de cinco años en total.
- El médico de su hijo/a los va a informar acerca de las características del estudio y debe contestar todas sus preguntas y aclarar todas sus dudas.
- Los procedimientos a realizar durante el transcurso del estudio no escapan a los métodos de rutina; se van a efectuar de manera confidencial y sin cargo adicional y no le significarán a su hijo/a ningún daño físico ni psicológico.
- Por lo tanto, y dentro de los procedimientos propios del estudio, se le va a solicitar que:
 - a) Conteste a una serie de preguntas que el médico le hará a su hijo/a y que constan en una ficha de registro clínico preparada para este estudio.
 - b) Conteste a un cuestionario sobre los alimentos que su hijo/a consume habitualmente. Las preguntas serán formuladas por dos nutricionistas, quienes anotarán las respuestas en una planilla.
 - c) Su hijo/a recoja y done muestras de saliva de acuerdo a las instrucciones que oportunamente le serán entregadas. Las mismas serán congeladas para que, después de algún tiempo, se analicen los lípidos (grasas) que contiene y se estudien marcadores.

- d) Su hijo/a done 2 ml. de la sangre que podrían extraerle para análisis de laboratorio de rutina. El uso de esa sangre, que se va mantener congelada por algún tiempo, no va a afectar los procedimientos solicitados por el médico ni sus resultados; la misma se va a emplear para analizar los lípidos (grasas) que contiene y para estudiar marcadores.
- La información recogida a través de la ficha de registro clínico, como así también de todas las etapas del estudio, será almacenada, analizada y eventualmente publicada en revistas científicas en forma anónima.

Los profesionales integrantes del equipo de investigación agradecen su valiosa colaboración.

Tras haber sido debidamente informado/a por el profesional abajo firmante acerca de las características del estudio y, en conformidad con las condiciones antes mencionadas, acepto la participación voluntaria de mi hijo/a en el mismo.

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del/la voluntario/a	Aclaración
---------------	-----------------	---------------------------	------------

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma de padre, madre o tutor	Aclaración
---------------	-----------------	-------------------------------	------------

Lugar y fecha	Nº de Documento	Firma del testigo	Aclaración
---------------	-----------------	-------------------	------------

Lugar y fecha	Firma y sello del profesional	Aclaración
---------------	-------------------------------	------------

Distribución de los casos según la variedad histopatológica de la glándula afectada

TIPO DE TUMOR	n	%
Tumores de glándulas salivales		
Tumor mixto benigno o adenoma pleomorfo	26	65
Tumor de Warthin	6	15
Lesión linfoepitelial benigna	-	-
Oncocitoma	-	-
Adenoma monomórfico	-	-
Tumor mixto maligno	-	-
Carcinoma adenoideo quístico	2	5
Adenocarcinoma	-	-
Carcinoma mucoepidermoide	4	9
Carcinoma de células acinosas	1	3
Carcinoma epidermoide	1	3
Tumores de glándulas mamarias		
Fibroadenoma	14	23
Carcinoma NOS (sin otra especificación)	-	-
Ductal	41	68
Lobular	4	7
Pezón	-	-
Tumores de mama atípicos	1	2
Otro: carcinoma indiferenciado.	-	-
Tumores de glándula prostática		
Hiperplasia prostática benigna	47	85
Adenocarcinoma	8	15
Carcinoma intralobular acinar	-	-
Carcinoma ductal	-	-
Tumores de células pequeñas	-	-
Carcinoma de células claras	-	-
Carcinoma mucinoso	-	-

Anexo 3. Intensidad de la actividad física

La actividad física fue clasificada, según su intensidad, teniendo en cuenta el gasto energético que implica. El cálculo de ese gasto puede estimarse a partir de los equivalentes metabólicos (METs). El equivalente metabólico es una unidad de consumo de oxígeno en reposo y con el individuo sentado (3,5 ml de O₂ por kg de peso corporal por minuto).

Para realizar la clasificación de acuerdo a la intensidad de la AF, se consideró el gasto de energía expresado en METs según la actividad o deporte (Frankenfield 1998):

Actividades leves: requieren un esfuerzo físico leve y tienen un consumo de energía de 1 a 3,4 METs; por ejemplo: conducir un coche, labores de oficina, bowling, golf, bicicleta fija con esfuerzo leve, caminata suave sin pendiente, etc.

Actividades moderadas: producen cansancio físico, pero no quitan el aliento y tienen un consumo de energía de 3,5-5,9 METs; por ejemplo: caminar 5-6 km/h, tenis, ciclismo lento, yoga, etc.

Actividades intensas: aumentan la sudoración y la frecuencia cardíaca o quitan el aliento y tienen un consumo de energía mayor o igual a 6 METs; por ejemplo: correr, tenis rápido, fútbol, caminar con pendiente y con carga, trabajo de granja, etc.

Anexo 4. Cuestionario basado en aspectos clínico-patológicos

Cuestionario basado en aspectos clínico-patológicos

Paciente N°..... CASO CONTROL H.C. N°:.....

Fecha de ingreso:..... Domicilio:.....

Teléfono..... Médico de cabecera:.....

1) **Sexo** F M

2) **Edad**

3) **Lugar de nacimiento**.....

4) **Lugar de residencia habitual**.....

5) **Enfermedad actual (tumor):**

• Fecha de diagnóstico:

• Estudios realizados:

• Histología:

• TNM clínico:

• Tratamientos recibidos a la fecha:.....

• Plan de tratamiento:.....

6) **Otras enfermedades:**

6-1) **Actuales:**

6-1-a)

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

6-1-b)

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

6-1-c)

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

6-1-d) Otras:

6-2) **Previas** (incluye patología oncológica):

6-2-a)

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

6-2-b)

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

6-2-c)

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

6-2-d) Otras:

Tiempo de evolución: < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

Tratamiento/s recibido/s:.....

7) **Administración habitual de medicamentos:** si no

Tipo (nombre comercial o droga), dosis y tiempo de administración

7-1-a)Dosis:.....

< 1 mes entre 1 mes y < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

7-1-b)

< 1 mes entre 1 mes y < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
> 5 años

7-1-c)

< 1 mes entre 1 mes y < 1 año entre 1 y < 3 años entre 3 y 5 años
 > 5 años

7-1-d) Otros:

8) **Antecedentes familiares de cáncer:** si no

Tipo de cáncer	Familiar	Línea	Edad al dx.

9) **Observaciones:**

10) **Factores de riesgo para cáncer de mama:** (Completar en todos los casos y controles)

10-a) Menarca (edad):

10-b) Embarazos y partos (número): /

10-c) Primiparidad (edad):

10-d) Lactancia (+ de 3 meses): si no

10-e) Anticonceptivos hormonales: si no

Tipo:.....

Edad de inicio:.....

Tiempo de administración:

10-f) Tratamientos hormonales: si no

Tipo:

Edad de inicio:

Duración:

10-g) Menopausia: (edad)

10-h) Terapia de reemplazo hormonal: si no

Tipo:.....

Edad de inicio:.....

Duración:.....

10-i) Biopsia/s de mama (número):

11) **Factores de riesgo para cáncer de próstata:** (Completar en todos los casos y controles)

11-a) Tratamiento hormonal:

Tipo:

Edad de inicio:

Duración:

11-b) Cirugía en genitales:

Tipo:Edad:.....

Anexo 5. Planilla de recolección de datos personales



Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas - Escuela de Nutrición

Encuesta Nro.

1. Lugar de procedencia:	
---------------------------------	--

Zona de HACRE:	Si		No	
----------------	----	--	----	--

2. Escolaridad	Primaria incompleta		Completa	
	Secundaria incompleta		Completa	
	Terciaria incompleta		Completa	
	Universitaria incompleta		Completa	

3. Actividad física			Si		No	
	Intensidad	Leve		Moderada		
				Intensa		
	Frecuencia (veces por semana)	1-3		4-6		
				7		
	Duración (horas por semana)	1-2		3-4		
				Más de 4		

4. Hábito de fumar		Si		No	
Modo de Consumo	Cigarrillo		Pipa		
			Cigarrillo y Pipa		
Tipo de cigarrillo	Largo		Negro		
	Corto		Con filtro		
	Rubio		Sin filtro		
Cantidad diaria de cigarrillo	Menos de 10		Entre 10 y 20		
			Más de 20		

Tiempo de consumo de cigarrillo	Menos de 2 años		Entre 6 y 10 años	
	Entre 2 y 5 años		Más de 10 años	

Cantidad diaria de pipa	Entre 1 a 4		Entre 5 y 7	
			Más de 7	

Tiempo de consumo de pipa	Menos de 2 años		Entre 6 y 10 años	
	Entre 2 y 5 años		Más de 10 años	

5. Consumo de bebidas alcohólicas	Si		No	
--	----	--	----	--

Tiempo	Menos de 5 años		Entre 5 y 10 años	
			Más de 10 años	

6. Ocupación actual relacionada a exposición a cancerígenos físicos y/o químicos

	Si		No	
--	----	--	----	--

Lugar de trabajo	Comercio		Servicios	
	Industria		Otro	
			¿Cuál?	

Tipo de trabajo	
-----------------	--

Manipulación de sustancias químicas	Si		No	
			¿Cuál?	

Tiempo de exposición	Menos de 5 años		Entre 6 y 10 años	
			Más de 10 años	

Exposiciones a radiaciones	Si		No	
----------------------------	----	--	----	--

Tipo	Solar		Otras	
	Roentgen		¿Cuál?	

Tiempo de exposición	Menos de 5 años		Entre 6 y 10 años	
			Más de 10 años	

7. Ocupación previa relacionada a exposición a cancerígenos físicos y/o químicos

Sí		No	
----	--	----	--

Lugar de trabajo	Comercio		Servicios	
	Industria		Otro	
	¿Cuál?			

Tipo de trabajo	
-----------------	--

Manipulación de sustancias químicas	Sí		No	
	¿Cuál?			

Tiempo de exposición	Menos de 5 años		Entre 6 y 10 años	
	Más de 10 años			

Exposiciones a radiaciones	Sí	No	
----------------------------	----	----	--

Tipo	Solar		Otras	
	Roentgen		¿Cuál?	

Tiempo de exposición	Menos de 5 años		Entre 6 y 10 años	
	Más de 10 años			

8. Observaciones

Anexo 6. Cuestionario de frecuencia de consumo alimentario



Universidad Nacional de Córdoba

Facultad de Ciencias Médicas - Escuela de Nutrición

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO ALIMENTARIO

Encuesta Nro.

Datos Generales

Encuestador:		Fecha: __/__/__
Apellido y Nombre:		
Dirección:		T.E.:

1. Sexo:	1. Masculino <input type="checkbox"/>	2. Femenino <input type="checkbox"/>
-----------------	---------------------------------------	--------------------------------------

2. Edad:	años	3. Peso:		4. Talla:	
				5. IMC:	

6. Dieta habitual	1. Omnívora <input type="checkbox"/>	4. Vegetariana <input type="checkbox"/>
	2. Lacto-ovo-vegetariana <input type="checkbox"/>	5. Macrobiótica <input type="checkbox"/>
	3. Lacto-vegetariana <input type="checkbox"/>	

Cuestionario de frecuencia alimentaria

Tipos de Alimentos	Consumo				Tamaño Porción		
	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Lácteos enteros y derivados							
Leche fluida							
Leche en polvo							
Leche chocolatada							
Yogur							
Yogur con cereales							
Yogur con frutas							
Postres							
Flanes							
Lácteos descremados y derivados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Leche fluida							
Leche en polvo							
Leche chocolatada							
Yogur							
Yogur con cereales							
Yogur con frutas							
Postres							
Flanes							

Quesos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Blanco entero							
Blanco descremado							
Tipo senda							
Por salut							
Cre moso							
Cre moso descremado							
Fundido (Adler, Tholem)							
Gruyere							
Parmesano, sardo, reggianito							
Ricota							
Huevos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Entero							
Clara							
Yema							
Carne de vaca	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
<u>Magra:</u>							
Bola de lomo - paleta							
Cuadril							
Jamón cuadrado							
Lomo, peceto							
Nalga							
<u>Grasa:</u>							
Asado de tira							
Costeleta							
Costilla							
Matambre							
Molida común							
Puchero							
Carne de ave	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Pollo con piel							
Pollo sin piel							
Menudos							
Carne de cerdo	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Costilla, costeleta							
Lomo, solomillo							
Paleta, pierna							
Pescado	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Dorado							
Merluza							

Pejerrey							
Otros: abadejo, congrio, palometa, surubí							
Pescado enlatado	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Atún al natural							
Atún al aceite							
Sardina al natural							
Sardina al aceite							
Caballa al natural							
Caballa al aceite							
Moluscos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Almejas							
Berberechos							
Calamar							
Pulpos							
Crustáceos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Camarón, cangrejo, langosta							
Vísceras	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Hígado							
Riñón							
Mollejas							
Chinchulines							
Lengua							
Mondongo							
Embutidos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Salchichas							
Chorizo							
Morcilla							
Fiambres	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Jamón cocido							
Jamón crudo							
Paleta							
Bondiola							
Mortadela							
Salame							
Salchichón							
Panceta							
Queso de cerdo							
Picadillo de carne							
Paté de foie							

Vegetales	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Acelga							
Achicoria							
Apio							
Alcaucil							
Arvejas							
Batata							
Berenjena							
Berro							
Calabaza							
Chaucha							
Champiñones							
Choclo							
Espárrago							
Espinacas							
Hinojo							
Lechuga							
Nabo							
Papa							
Pepino							
Pimiento							
Radicheta							
Rabanito							
Remolacha							
Zanahoria							
Zapallito							
Zapallo							
Ajo							
Cebolla							
Cebolla de verdeo							
Puerro							
Brócoli							
Coliflor							
Repollo blanco							
Repollo rojo							
Repollito de Bruselas							
Tomate entero con cáscara							
Tomate entero pelado							
Derivados del tomate	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Ketchup							
Extracto de tomate							
Jugo de tomate							
Puré de tomate							
Salsa de tomate							
Sopa de tomate							
Tomates al natural							

Tomates secos							
Hierbas aromáticas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Varias							
Frutas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Ananá							
Banana							
Cerezas							
Ciruelas							
Damasco							
Durazno							
Frutillas							
Higo							
Kiwi							
Mango							
Manzanas							
Melón							
Moras							
Peras							
Quinotos							
Sandía							
Uva							
Limón							
Naranja							
Mandarina							
Pomelo							
Palta							
Aceitunas							
Frutas enlatadas							
Frutas desecadas: orejones, pelones, pasas							
Jugos de frutas sin cáscara							
Jugos de frutas con cáscara							
Frutas secas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Almendra							
Avellana, castaña							
Nuez							
Maní							
Legumbres	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Arjevas partidas							
Garbanzos							
Harinas							
Lentejas							

Porotos							
Soja							
Cereales	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Granos							
Copos corn flakes							
Pastas simples							
Pastas rellenas							
Pizza-Tartas							
Productos de panadería	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Pan blanco							
Pan integral							
Galletas de agua, grisines, tostadas de gluten							
Galletas de salvado comunes							
Galletas de salvado dietéticas							
Galletas dulces							
Criollitos, tortas fritas							
Facturas							
Bizcochuelo, tortas, tartas							
Pan casero							
Grasa animal	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Crema de leche							
Manteca							
Manteca dietética							
Grasa de cerdo							
Grasa de vaca							
Grasa vegetal	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Margarina							
Margarina dietética							
Aceite girasol							
Aceite maíz							
Aceite oliva							
Aceite de soja							
Aceite uva							
Aceite mezcla							
Aderezos	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Mayonesa							
Mayonesa dietética							
Salsa golf							

Salsa golf dietética							
Mostaza							
Azúcar-Edulcorantes	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Azúcar blanca							
Azúcar negra							
Edulcorantes naturales							
Edulcorantes sintéticos							
Dulces	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Jalea, mermelada, miel							
Dulce de leche							
Dulce de leche dietético							
Batata, membrillo							
Bebidas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Agua							
Gaseosas común							
Gaseosas <i>light</i>							
Jugos artificiales							
Vino blanco							
Vino tinto							
Bebidas blancas (ron, vodka, tequila, ginebra, grapa, caña, coñac, whisky)							
Espumantes (champagne, sidra, ananá fizz)							
Cerveza							
Fernet							
Café							
Malta							
Mate							
Té							
Té de hierbas							
Productos de copetín	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Papitas, conitos salados, etc.							
Palitos salados							
Chizitos							
Maní tostado							
Maíz inflado (salado-dulce)							
Golosinas	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Caramelos, chupetines							
Mantecol							

Alfajor							
Chocolate-Chocolatín							
Helados	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
De agua							
De crema							
Productos de soja	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande
Jugo de soja							
Dulce de leche de soja							
Tofú							
Harina de soja							
Milanesa de soja							
Mayonesa de soja							
Salsa de soja							
Praliné de soja							
Pasta para relleno (lasagnas o canelones)							
Pan de soja							
Galleta de soja							
Otros productos elaborados de soja							
Suplementos con fitoestrógenos							
Lecitina de soja							
Productos que contengan proteína de soja (por ejemplo Ensure plus)							

Observaciones: indicar otros alimentos que no se encuentren en el listado.

Tipos de Alimentos	Consumo				Tamaño Porción		
	Nunca	Veces al mes	Veces a la semana	Veces al día	Pequeña	Mediana	Grande

Anexo 7. Publicaciones en revistas científicas y publicaciones enviadas

Anexo 8. Presentaciones en congresos

Puntin DS, Velozo EJ, Actis AB, **Heinze VM**. Asociación entre la ingesta de ácido fólico y vitamina B12 y el riesgo de desarrollar tumores de próstata. XIX Encuentro Anual de Nutricionistas. Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas. Buenos Aires. 2012.

Aparicio MM, Velozo EJ, Actis AB, **Heinze VM**. Consumo de ácido fólico y riesgo de desarrollar tumores mamarios. XIX Encuentro Anual de Nutricionistas. Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas Dietistas. Buenos Aires. 2012.

Heinze VM, Joeques S, Actis AB. Ingesta alimentaria de ácido linoleico conjugado y riesgo de tumores salivales: resultados de un estudio caso-control. XV Congreso Latinoamericano y del Caribe de Nutricionistas y Dietistas. IX Congreso Argentino de Graduados en Nutrición. Rosario. 2012.

Heinze VM, Perovic NR, Defagó MD, Actis AB. Fac. de Ciencias Médicas. UNC. Ingesta de alimentos ricos en ácido linoleico conjugado (CLA) en pacientes con tumores salivales: resultados preliminares de un estudio de caso-control. XLI Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Odontológica. SAIO. Rosario. 2008.