

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RELACIÓN CÁNCER-DIETA EN
REGIONES SANITARIAS DE LA PROVINCIA DE CÓRDOBA
EMPLEANDO LA ESTRATEGIA DE MODELOS MULTINIVEL”**

Trabajo de Tesis para optar al
Título de Doctor en Ciencias de la Salud

Sonia Alejandra Pou

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2012

COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS

Director

Dra. María del Pilar Díaz

Integrantes

Dra. Alicia Ruth Fernandez

Dr. Rubén Hugo Bengió

Artículo 30° del Reglamento de la Carrera de Doctorado en Ciencias de la Salud:

*“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON
LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”*

DEDICATORIAS

*A mi hija Malena,
quien ilumina mi vida,
y a quien dedico todos mis esfuerzos.*

AGRADECIMIENTOS

A mi Directora, Pilar, quien me motivó y guió en el camino de la investigación científica, contagió su entusiasmo y brindó siempre su apoyo.

A los miembros de la Comisión Asesora, Dr. Bengió y Dra. Fernandez, quienes realizaron valiosas sugerencias y enriquecieron con sus aportes mi trabajo.

Al CONICET, Directivos del Instituto de Biología Celular y Escuela de Nutrición de la Facultad de Ciencias Médicas, y al Dr. Raúl Martínez, quienes permitieron con su apoyo que pudiera desarrollar mi tarea de investigación y concluir mi formación de postgrado.

A todos los profesionales y personal de las Instituciones de Salud que participaron de este trabajo, a las alumnas que colaboraron con la realización de encuestas y, en especial, a cada uno de las personas encuestadas, quienes brindaron su valioso tiempo y, en muchos casos, abrieron su corazón.

A Sonia Muñoz por acompañarme en este proceso, a Mari Lantieri por su afecto, a Laura Aballay por su cariño y apoyo incondicional.

Al Beto Osella por transmitirme, con humildad y generosidad, su valiosa experiencia en Epidemiología, por hacerme sentir cerca cuando estaba lejos, por su afecto y el de su hermosa familia.

A Cami, Elio, Dolo, Naty y Germán por ser una *bocanada de aire fresco* en el día a día (como diría un amigo), por acompañarme en los momentos importantes de mi vida, por el trabajo, charlas y mates gratamente compartidos.

A toda la gente del Instituto de Biología Celular, por ser parte de esta importante etapa de mi historia. Al Dr. Aldo Eynard por el asesoramiento y apoyo brindado.

A mi familia, a mis hermanos y amigos por estar siempre a mi lado.

A mi papá y a mi mamá por apoyarme en esto y en todo lo que emprendo en la vida, por su confianza en mí y sus inagotables muestras de amor.

A Oscar por brindarme su amor y contención, por acompañarme siempre, por ser un pilar en mi vida.

A Malena por el tiempo cedido, por darme la fortaleza que necesito para superarme cada día, por su ternura.

ÍNDICE

	Pág.
Resumen	8
Summary	10
Capítulo 1. INTRODUCCIÓN	12
1.1. Generalidades	12
1.2. Cáncer y alimentación	14
1.3. Patrones alimentarios	17
1.4. Epidemiología del cáncer	19
1.5. Cáncer colorrectal	21
1.6. Tumores de urotelio	23
1.7. Modelos multinivel en la investigación epidemiológica	26
1.8. Hipótesis	30
1.9. Objetivos	30
Capítulo 2. MATERIALES Y MÉTODOS	32
2.1. Diseño del estudio	32
2.2. Variables de estudio	35
2.2.1. Variables independientes	35
2.2.2. Variable dependiente	37
2.2.3. Variables intervinientes o de ajuste	38
2.2.4. Variables de agrupamiento o <i>cluster</i>	40
2.2.5. Otras variables descriptas	40
2.3. Técnicas e instrumento	43
2.4. Análisis estadísticos	45
2.4.1. Análisis exploratorio de datos	45
2.4.2. Análisis Multivariado para la Identificación de Patrones Alimentarios	45
2.4.3. Estimación de riesgos: Enfoque de Modelación	47
2.4.4. Otros análisis complementarios	51

Capítulo 3. RESULTADOS	54
3.1. Distribución espacial de la incidencia de cáncer colorrectal y de vejiga, Provincia de Córdoba, 2007	55
3.2. Identificación de Patrones Alimentarios	56
3.3. Estudio caso-control para cáncer colorrectal	59
3.4. Estudio caso-control para tumores de urotelio	76
3.5. Tendencias en la mortalidad por cáncer colorrectal en Córdoba, Argentina (1986-2006)	91
3.6. Tendencias en la mortalidad por cáncer de vejiga en Córdoba, Argentina (1986-2006)	94
Capítulo 4. DISCUSIÓN	98
4.1. Discusión	98
4.2. Conclusiones	124
Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA	128
5.1. Citas bibliográficas	128
Anexos	148

RESUMEN

La alimentación y la nutrición juegan un rol importante en la prevención y promoción del cáncer. No obstante, su abordaje en términos de patrones alimentarios, y más aún, desde un enfoque multinivel, es escaso en nuestro país y constituye un área de creciente interés en epidemiología nutricional. Los objetivos de la presente tesis fueron identificar patrones alimentarios característicos en la población de sujetos sanos que residen en las regiones sanitarias de la provincia de Córdoba en el período 2006-2011; y estimar los efectos de los patrones alimentarios identificados sobre el riesgo de ocurrencia de cáncer colorrectal (CCR) y de tumores de urotelio (TU), aplicando estrategias novedosas de modelación estadística que incorporen diferentes estratos poblacionales.

Se realizaron dos estudios caso-control en Córdoba, Argentina, 2006-2010, correspondientes a cáncer colorrectal ($n=228$, 75 casos de CCR y 153 controles) y urotelial ($n=123$, 41 casos de TU y 82 controles). Para la identificación de patrones alimentarios se empleó un análisis factorial de componentes principales (AFCP) sobre 489 sujetos sanos que residían en la Provincia de Córdoba. Se estimaron ORs (altas y medias *versus* bajas ingestas de grupos de alimentos dominantes del patrón) a partir de un modelo de regresión logística en dos niveles, que incorporó los antecedentes familiares de CCR y la residencia urbano-rural como variable de agrupamiento para los estudios caso-control en CCR y TU, respectivamente.

Fueron identificados tres patrones alimentarios emergentes en la población de la Provincia de Córdoba, denominados como *Patrón Cono Sur* (caracterizado por elevadas cargas factoriales para carnes rojas, papa y vino), *Patrón Bebidas Azucaradas* (gaseosas y jugos), y *Patrón Prudente* (frutas y vegetales no amiláceos, y lácteos). Respecto al riesgo de ocurrencia de CCR, y en consideración de la presencia de antecedentes familiares de esta patología, el *Patrón Cono Sur* (OR 2,35; IC 95%: 2,25-2,46, para el tercil superior *versus* el inferior) y el *Patrón Bebidas Azucaradas* (OR 2,62; IC 95% 2,32-2,95) evidenciaron un efecto promotor, mientras que el *Patrón Prudente* (OR 0,31; IC 95% 0,22-0,43), mostró un efecto protector. En cuanto a la ocurrencia de TU, también fue observado un riesgo incrementado asociado al *Patrón Cono Sur* (OR 1,75, IC 95% 1,10-2,78) y a una adherencia media al *Patrón Bebidas Azucaradas* (OR 2,55; IC 95% 1,28-5,07 para el tercil medio *versus* el inferior), en tanto, una adherencia elevada a este último patrón mostró una asociación inversa con la enfermedad (OR 0,72; 95% IC 0,60-0,85 para el tercil superior *versus* el

inferior), observándose agregación significativa ligada a la residencia en un ámbito urbano ó rural. Respecto al *Patrón Prudente* se observó una tendencia protectora en relación a la ocurrencia de TU (OR 0,31; IC 95% 0,08-1,23), aunque no fue detectada como estadísticamente significativa. Se observó además que el riesgo individual de ocurrencia de TU se vería incrementado, en promedio, 2,5 veces si se pasara de residir en un área rural a residir en un área urbana.

Se concluye que, a los fines de reducir el riesgo de cáncer colorrectal y urotelial, la presente investigación corrobora la necesidad de enfatizar recomendaciones alimentarias orientadas a moderar la ingesta de carnes rojas, papa y vino, y de bebidas azucaradas, y promover la ingesta de frutas, verduras y lácteos, especialmente en sujetos o poblaciones que presentan antecedentes de CCR o que residen en áreas urbanas.

SUMMARY

Food and nutrition have an important role in the prevention and promotion of cancer. However, the dietary patterns study since multilevel approach is still scarce in our country and represents an area of increasing interest in nutritional epidemiology. The aims of this thesis were identify dietary patterns in the population of healthy subjects residing in the regions of Córdoba province in 2006-2011, and estimate the dietary patterns effects on the risk of occurrence of colorectal cancer (CRC) and urothelial tumors (UT), applying novel statistical modelling strategies that incorporate different population strata.

Were performed two case-control studies in Córdoba, Argentina, 2006-2010, for colorectal cancer (n = 228, 75 cases of CRC and 153 controls) and urothelial tumors (n = 123, 41 cases of UT and 82 controls). Principal components factor analysis was used to identify dietary patterns considering 489 healthy subjects drawn of Córdoba Province. ORs were estimated (low or medium intake *versus* high intake of dominant food groups in each pattern) using a logistic regression model on two levels, which incorporates family history of CRC and urban-rural residence as a grouping variable for the CRC and UT datasets, respectively.

There were identified three dietary patterns from the Córdoba Province population named *Southern Cone Pattern* (with high factor loadings for red meats, potatoes and wine), *Sugary Beverages Pattern* (sodas and juices), and *Prudent Pattern* (non-starchy vegetables and fruits, and dairy). Regarding the risk of occurrence of CRC, and in consideration of the presence of family history of this pathology, the *Southern Cone Pattern* (OR 2,35, CI 95% 2,25-2,46 for the highest *versus* the lower tertile) and *Sugary Beverages Pattern* (OR 2,62, CI 95% 2,32-2,95) showed a promoting effect, while the *Prudent Pattern* (OR 0,31, CI 95% 0,22-0,43), showed a protective effect. For UT cancer, it was also observed an increased risk associated with the *Southern Cone Pattern* (OR 1,75, CI 95% 1,10-2,78) and with a medium-level adherence to the *Sugary Beverages Pattern* (OR 2,55; CI 95% 1,28-5,07 for the medium *versus* lower tertile), while a high adherence to the latter pattern showed an inverse association with disease (OR 0,72, CI 95% 0,60-0,85 for the highest *versus* lower tertile), with a significant aggregation linked to urban-rural residence. It was also observed a protective trend (OR 0,31, CI 95% 0,08-1,23) for *Prudent Pattern* although not statistically significant. It was further noted that the individual risk of occurrence of UT

would be increased, on average, 2,5 times if a subjects moves from a rural to an urban area of residence.

Concluding, in order to reduce the risk of CRC and UT, this research supports the need to emphasize dietary recommendations designed to moderate intake of red meat, potatoes and wine, and sweet drinks, and promote the intake of fruits, vegetables and dairy products, focusing on subjects or populations with a history of CRC or residing in urban areas.

Capítulo 1. INTRODUCCIÓN

1.1. Generalidades

Es sabido que las enfermedades se expresan biológicamente en los individuos. Se podría asumir entonces que las causas de enfermedad y sus soluciones, para el control y prevención de las mismas, son también biológicas y se ubican en el nivel individual. Sin embargo, la mayoría de las enfermedades son causadas por la interacción de los individuos dentro de y entre las poblaciones (187). Es decir que los patrones de enfermedad en las poblaciones dependen tanto de las características individuales de los sujetos que las componen, como del modo en que estos individuos se relacionan, de sus sociedades y del ambiente en el que habitan (18). Se entiende, en consecuencia, que la salud tiene múltiples determinantes, y que su estudio requiere considerar una multiplicidad de factores intervinientes, a varios niveles, en la ocurrencia de enfermedad.

El cáncer en general, y los diferentes tipos de cáncer y sitios tumorales en particular, tienen múltiples causas, entre las que se incluyen la predisposición genética (herencia) y, en personas de edad avanzada, la mayor probabilidad de que las células acumulen defectos genéticos. No obstante, hoy se reconoce que esta enfermedad no constituye una consecuencia inevitable del envejecimiento. Por el contrario, existe evidencia de que las principales causas de los patrones de cáncer en el mundo son de origen ambiental (211), y por ende, prevenibles.

Un factor ambiental que se reconoce como factor subyacente a los patrones de ocurrencia de diversas enfermedades, incluido el cáncer, es la dieta. La importancia de la nutrición en el proceso de salud-enfermedad, y en particular en el proceso carcinogénico, es un hecho que actualmente cuenta con evidencia suficiente y convincente en relación a múltiples aspectos. Sin embargo, queda mucho aún por dilucidar acerca de la importancia relativa de los diferentes componentes dietarios y el modo de interacción entre ellos, su estudio a partir de caracterizaciones más acabadas de la alimentación, su efecto a lo largo de la vida o en distintos contextos, e incluso respecto a la manera metodológica de abordar de manera confiable su estudio. Se hace necesario entonces revisar las bases conceptuales y metodológicas de la valoración de la ingesta alimentaria en relación a la ocurrencia de enfermedad.

A partir de la necesidad de explicar cómo diferentes aspectos de la alimentación intervienen como factores determinantes de enfermedad, se ha consolidado, a lo largo de los años, un área formal de investigación dentro del campo de la Epidemiología, la denominada *Epidemiología Nutricional*. Aunque originalmente ésta estuvo orientada al estudio de las deficiencias nutricionales (165), el foco principal de la Epidemiología Nutricional contemporánea está puesto en las principales enfermedades de la civilización moderna, particularmente las enfermedades cardiovasculares y el cáncer (207). Este interés acompaña al de los especialistas en la Salud Pública de países en vías de desarrollo, quienes también han dirigido su atención a las enfermedades crónicas no transmisibles, tras reconocer que la carga de estas enfermedades no sólo se incrementa rápidamente sino que ya representa un problema sanitario considerablemente grande en estas regiones. Esto convalida la necesidad de encarar trabajos de investigación en Argentina como el que se presenta, sobre una enfermedad que es segunda causa de muerte (por enfermedad) a nivel nacional, el cáncer, y en relación a un factor de riesgo potencialmente modificable, como lo es la dieta.

Desde el campo de la Epidemiología Nutricional, se desarrolla entonces el trabajo de tesis doctoral que se presenta a continuación. Este se enmarca en el proyecto sobre “Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba” llevado a cabo, desde el año 2004, por investigadores de distintas áreas disciplinares y unidades académicas de la Universidad Nacional de Córdoba. Este grupo, al cual pertenece la autora, ha iniciado desde el mencionado año, el estudio de la distribución espacial de incidencia por cánceres en la provincia de Córdoba (39-40), a partir de la información facilitada por el Registro Provincial de Tumores de Córdoba, y conduce diferentes estudios caso-control sobre factores de exposición de origen alimentario y ambientales, relacionados a los cánceres más frecuentes identificados en la población Argentina, entre ellos mama, próstata, y los abordados en esta tesis: cáncer colorrectal y de vejiga.

En este contexto, y a los fines de reconocer patrones alimentarios diferenciales asociados a un mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal y de tumores de urotelio, considerando su distribución geográfica o poblacional agregada, se diseñaron dos estudios caso-control en la Provincia de Córdoba, durante el período 2006-2011.

Debido a que tanto la red causal del cáncer como el patrón de factores de riesgos relacionados con los componentes dietarios son aspectos complejos de identificar, y en busca de estimaciones precisas de los parámetros que representarán a los componentes

dietarios, se propuso desde el punto de vista metodológico un enfoque estadístico alternativo al clásico modelo de regresión logística múltiple, tal vez de implementación más compleja pero potente, como es el cuerpo de los modelos lineales mixtos generalizados para variables latentes (*GLLAMM*). Este cuerpo metodológico, según Skrondal y Rabe-Hesketh (170, 181), constituye una clase de los modelos multilevel para dichas variables. Estos modelos actualmente representan una línea importante, con fuerte tendencia en la evolución de la pesquisa epidemiológica sobre causalidad en las enfermedades crónicas (169), entre las que se incluye el cáncer. Recientemente se los ha reconocido como herramienta importante de análisis en el área de la salud, dado que permiten ir más allá del estudio de los factores epidemiológicos individuales al incorporar variables de diferentes niveles más agregados (por ejemplo, familiar o poblacional) que influyen en el estado de salud (42).

A continuación se expone el marco teórico de referencia de esta investigación, presentando primeramente los aspectos generales de la relación cáncer-dieta, para luego introducir el tema de los patrones alimentarios y la epidemiología del cáncer, con especial referencia a los cánceres de interés en este trabajo, el cáncer colorrectal y los tumores de urotelio. Finalmente, se exponen las bases conceptuales de la metodología propuesta, los modelos multinivel, para destacar su importancia en la investigación epidemiológica.

1.2. Cáncer y alimentación

El hecho de que las enfermedades crónicas no transmisibles, y entre estas el cáncer, hayan pasado a constituir el grueso de la carga de morbilidad en los países desarrollados en los últimos años, y afecten cada vez más a los países de bajos y medianos ingresos (143), ha sido ligado al proceso de creciente urbanización e industrialización acelerada (160). De hecho, las variaciones demográficas y socioeconómicas asociadas, contribuyen a largo plazo a cambiar los patrones de salud y enfermedad, y dan lugar a la situación que se ha denominado *transición epidemiológica*, caracterizada por la creciente importancia de las enfermedades crónicas no transmisibles en contraposición a las infecciosas (5). Este cambio en el perfil epidemiológico, es acompañado por cambios en los patrones de consumo de alimentos, que a su vez impactan en la salud de la población generando un aumento de enfermedades degenerativas asociadas a la alimentación. Este fenómeno se ha dado a llamar de *transición nutricional* (159), e implica toda una serie de modificaciones en

los estilos de vida, incluyendo cambios en los patrones de producción y consumo de alimentos y bebidas, actividad física y estado nutricional de las poblaciones.

De manera práctica se puede decir que el lugar de una persona o población en la transición nutricional depende de en qué medida se ha distanciado de un régimen alimentario tradicional y ha adoptado el régimen occidental. De acuerdo con esta medida cualitativa de la transición, las zonas urbanas de todo el mundo en desarrollo están mucho más avanzadas en el proceso que las zonas rurales. A nivel mundial, los que más han cambiado su estado nutricional y de salud, y sus patrones de alimentación y actividad son la mayoría de los países de América Latina y el Caribe, y ciertos países del Norte de África, el Medio Oriente y el Este de Asia (158, 211). La Argentina, a pesar de estar catalogada como un país subdesarrollado tiene un patrón de consumo de alimentos semejante al de países desarrollados (146).

A partir de la evidencia epidemiológica existente sobre la relación entre la nutrición y el cáncer, se ha reportado que alrededor del 30% de la ocurrencia de cáncer a nivel mundial está asociada con la dieta (69). Como ya lo expuso el *American Institute for Cancer Research* (AICR) y la *World Cancer Research Fund* (WCRF), esto significa que aproximadamente 30% de todos los cánceres pueden ser prevenidos mediante una alimentación apropiada, actividad física y mantenimiento de un peso corporal adecuado (47).

Si analizamos la plausibilidad biológica (es decir, la consistencia con las leyes de la biología) (187) de los hallazgos sobre la relación cáncer-dieta a nivel epidemiológico, es necesario considerar que los constituyentes dietarios intervienen en un gran número de procesos concernientes tanto a la célula cancerosa como a la célula normal. Entre estos cabe citar la proliferación y diferenciación celular, regulación hormonal, inflamación e inmunidad, apoptosis y reparación del ADN, entre muchos otros (211). Resulta válido entonces argumentar que la alimentación y nutrición interviene en el proceso celular normal, promoviendo o inhibiendo el desarrollo del cáncer y su progresión.

Desde la perspectiva de la oncología molecular se ha postulado que el cáncer es el resultado final de una acumulación de alteraciones genéticas, algunas que pueden ser adquiridas, otras que son hereditarias. Diversos agentes ambientales se consideran causantes de tales anomalías genéticas: virus, agentes químicos, radiación, y también los factores dietarios (179).

La carcinogénesis puede ser entendida como un proceso multietápico, que comienza con una célula que ha perdido el control de su replicación y crecimiento celular, y que resulta en una masa de células anormales (tumor), capaz de invadir otros tejidos. En su fase primaria, la etapa de *iniciación* está dada por la exposición de una célula o tejido a un agente que conduce a una primera mutación genética. Luego, esta célula iniciada es expuesta a agentes promotores que la convierten en neoplásica. Finalmente, estas células iniciadas y promovidas, crecen y se expanden hasta formar una masa tumoral (211). Así, una alteración local de la proliferación y de la diferenciación celulares (displasia, carcinoma *in situ*) suele preceder al desarrollo invasivo y, finalmente, a la metastatización por vía linfática y hematogena (58). A lo largo de este proceso secuencial, los nutrientes o constituyentes alimentarios intervienen como importantes moduladores, con efectos que pueden, por un lado, inhibir eventos que inducen la carcinogénesis, y por otro, contribuir al desarrollo del cáncer, ya sea mediante una alteración o daño del ADN ó vía una modificación en la expresión de la información genética (211).

Aunque la bibliografía es extensa y aún controversial respecto al rol específico de los distintos nutrientes sobre el proceso carcinogénico, la misma sugiere que aquellos que han evidenciado efectos moduladores incluyen ciertas vitaminas (ácido fólico, vitaminas B12, C, D y E, y carotenoides), minerales (selenio, calcio), fibra alimentaria, carbohidratos y ácidos grasos, entre otros (21, 47, 70, 91, 209, 211). A estos se suman algunos componentes alimentarios con comprobado efecto tóxico a nivel celular, como el alcohol (20, 211) y el arsénico natural en agua de bebida (15, 80, 211).

Además del efecto de un nutriente en particular, existen numerosas investigaciones que han estudiado la relación dieta-cáncer, valorando la dieta en términos del consumo de alimentos y/o grupos alimentarios. La evidencia al respecto es, en muchos casos, consistente con lo que ya se venía observando a nivel de nutrientes, en especial respecto a los alimentos fuentes de los mismos. Así, por ejemplo, fue observado un efecto protector sobre la ocurrencia de cáncer de los vegetales y frutas (reconocidas fuente de compuestos antioxidantes, como diversas vitaminas y minerales, y de fibra alimentaria) y el pescado (fuente de ácidos grasos ω -3, retinol y vitamina D) (21, 47, 92, 144, 173, 211). Se sugirió en cambio un efecto promotor, para algunos cánceres, de las carnes rojas y procesadas (8, 47, 133, 144) (fuente de grasas saturadas y hierro, y de aminos heterocíclicas, hidrocarburos aromáticos o compuestos N-nitrosos tras los procesos de cocción o conservación), de los alimentos grasos de origen animal (138, 211) (ricos en grasas saturadas), del grupo de los

azúcares (47, 211) (fuente de azúcares simples, y a veces también de grasas saturadas), y de las bebidas alcohólicas (10, 211) (fuente fundamental de etanol). En otros casos, la evidencia no es tan clara. Los lácteos, por ejemplo, representan un grupo alimentario bastante heterogéneo sobre el cual se ha reportado un impacto variable en el riesgo de cáncer según el sitio tumoral del que se trate. Este grupo de alimento es sin dudas una importante fuente de calcio, pero también puede aportar cantidades significativas de grasas saturadas, proteínas, retinol, rivotflavina e incluso de otros compuestos bioactivos, sobre los cuales se está prestando especial atención en los últimos tiempos, con potencial efecto protector para el cáncer (100).

Se destaca, en consecuencia, que establecer relaciones entre factores dietarios y enfermedad es por demás complejo. De hecho, un individuo consume diversos alimentos, en cantidad y proporción variable, y estos a su vez se componen de numerosos nutrientes, e incluso de una inmensa variedad de constituyentes “no nutrientes” (aditivos, contaminantes inorgánicos, toxinas naturales, etc), algunos conocidos y medidos, otros incluso desconocidos o nunca descritos. Así, las ingestas de nutrientes específicos tienden a estar correlacionadas, y las asociaciones observadas con un nutriente pueden estar confundidas por otros aspectos de la dieta (207).

En definitiva, la alimentación constituye un fenómeno multidimensional y complejo, y el modo de caracterizar y medir las exposiciones alimentarias en relación a patrones de enfermedad, un desafío importante en la investigación epidemiológica nutricional.

1.3. Patrones alimentarios

El objetivo primario de la epidemiología nutricional es valorar la dieta de las poblaciones como un factor de exposición asociado a la mayor o menor ocurrencia de enfermedad (165). El alcance de este objetivo constituye, sin dudas, una tarea compleja. Ya Walter Willet en su libro *Nutritional Epidemiology*, publicado en primera edición en 1990 y pionero en este campo, había advertido que la complejidad de la dieta humana representa un desafío importante para cualquiera que pretenda estudiar su relación con enfermedad (207).

En los últimos años, las guías alimentarias para la prevención de las enfermedades crónicas tendieron a mover el énfasis inicial sobre los constituyentes dietarios (como

grasas saturadas o vitaminas) hacia los alimentos y bebidas, y más recientemente hacia los hábitos alimentarios como un todo (211). Estas tres maneras de abordar el estudio de la alimentación responden, en términos generales, a tres enfoques: el clásico enfoque basado en nutrientes, un enfoque basado en alimentos o grupos de alimentos, y un tercero, emergente, basado en patrones alimentarios.

Específicamente en la investigación sobre nutrición y cáncer, se encuentran mayores antecedentes desde los enfoques basados en nutrientes o alimentos: un determinado nutriente o alimento estudiado en relación con su impacto en el proceso carcinogénico (47). No obstante, se ha reportado un interés creciente en el uso de los patrones dietarios para el estudio de la asociación entre la dieta y las enfermedades crónicas (51), y ya se cuenta con diversos trabajos que estudiaron los patrones alimentarios en relación a distintos cánceres (37-38, 51-52, 171). La WCRF incluso, en su último reporte, propone expandir la investigación sobre patrones alimentarios, considerando que pueden mejorar la comprensión de la nutrición y el cáncer, en tanto tienen el potencial de capturar el efecto de múltiples e interconectados factores dietarios (211). De todas maneras, aunque la bibliografía reporta cada vez más trabajos en esta línea, siguen siendo relativamente pocos los estudios epidemiológicos que examinan la dieta desde esta perspectiva, en contraposición con el enorme caudal de evidencia en término de nutrientes.

Sin desconocer que representar la dieta como compuestos específicos o nutrientes provee información que puede ser directamente relacionada con los mecanismos biológicos de la enfermedad (facilitando así la formulación de hipótesis etiológicas), los enfoques basados en alimentos o patrones alimentarios presentan la ventaja de estar más relacionados a las recomendaciones alimentarias. De hecho, los individuos definen su ingesta de nutrientes en base a su selección de alimentos (207). En particular el enfoque de patrones alimentarios es el que expresa mejor la complejidad relativa al acto de alimentarse, siendo que las personas no consumen en forma aislada alimentos o nutrientes (165). A nivel analítico, presenta también la ventaja adicional de permitir abordar los problemas de colinealidad de los nutrientes y las interdependencias entre los alimentos y los nutrientes (52), arribando a estimaciones más confiables.

Conceptualmente, un patrón alimentario se define por la naturaleza, calidad, cantidades, y proporciones de diferentes alimentos y bebidas en la dieta de un individuo, y la frecuencia con las cuales son habitualmente consumidos (211). Desde su concepción

metodológica, representa una medida única de exposición alimentaria, que resume la información de numerosas variables de naturaleza alimentaria (por ejemplo, las ingestas de distintos grupos de alimentos). En esto radica uno de sus principales atractivos, en tanto simplifica el análisis y la interpretación de un fenómeno complejo y multidimensional, como lo es la ingesta alimentaria.

Las particularidades para la implementación de esta metodología serán explicadas más adelante. Sin embargo cabe mencionar que existen dos posibles maneras de realizar la identificación de patrones alimentarios: *a priori* o *a posteriori*. Su principal diferencia radica en que, en la definición de patrones *a priori*, son propuestos índices que permiten valorar la calidad de la dieta en base a criterios conceptuales de nutrición saludable y de recomendaciones nutricionales, mientras que en la definición de patrones alimentarios *a posteriori*, se parte de datos empíricos de alimentos que son agregados en base a análisis estadísticos, con posterior valoración, o sea, identificación de patrones alimentarios (165).

En el presente trabajo se aplicó una de las metodologías *a posteriori* más usadas para la identificación de patrones alimentarios, el *análisis factorial de componentes principales* (151). La aplicación de la misma implica la elección de un instrumento para valorar la ingesta alimentaria, la definición de un tamaño muestral, la recolección de la información, el análisis estadístico de los datos y la interpretación de los resultados con una definición de nombres para los patrones alimentarios (165). Esta última cuestión, la interpretación y denominación de los factores (patrones) por parte del investigador, conlleva a que éste busque una explicación teórica para los agrupamientos formados, permitiéndole imprimir, por ejemplo, significancia local a sus resultados.

1.4. Epidemiología del cáncer

Los tumores malignos son la segunda causa de muerte en la población total (todas las edades) a nivel mundial (81, 111). Cada año se diagnostican en el mundo alrededor de 11 millones de nuevos casos de cáncer, y se espera que este número se incremente en países de bajos y medianos ingresos (211). De acuerdo a lo reportado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), las muertes por cáncer van igualmente en aumento, estimando que pasarán de 7,4 millones en el 2004 a 11,8 millones en el 2030 (204).

En nuestro país las tasas de incidencia estandarizadas por edad (TIE) por tumores malignos, estimadas según datos del Registro de Tumores de Bahía Blanca en el último

reporte de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC), son de 232 y 193 por 100000 habitantes, en la población masculina y femenina, respectivamente, para el año 2008 (59). Esta patología también representa la segunda causa de defunción, siendo precedida solo por las enfermedades cardiovasculares (45, 79). La Organización Panamericana de la Salud (OPS) incluye a Argentina entre uno de los países de Sur América con mayor tasa de mortalidad por cáncer (estandarizada por edad) (152). Se ha reportado que 138 hombres y 93 mujeres argentinas (por cada 100000) murieron por esta causa en el 2008 (59).

A nivel local, la población total de la Provincia de Córdoba registró una tasa cruda de mortalidad por cáncer de 154 por 100000 habitantes para el año 2009 (45), y una TIE de 264 por 100000 habitantes, para el año 2004 (40). Considerando los distintos sitios tumorales, se ha reportado recientemente que los cánceres más incidentes (según TIE, por 100000 habitantes), en ese mismo año, fueron los de próstata (TIE 35), pulmón (TIE 38), colon (TIE 19) y vejiga (TIE 13) en la población masculina, y los de mama (TIE 75), cérvix (TIE 22), colon (TIE 12) y pulmón (TIE 10) en la población femenina (40).

Aunque todas estas cifras brindan un panorama de la situación global en torno a la carga de esta enfermedad, es necesario considerar que las tasas de incidencia y mortalidad varían ampliamente entre países o regiones geográficas, dependiendo de su nivel de desarrollo (211) e incluso dentro de estas, por ejemplo, de acuerdo a su grado de urbanización (43, 105). Particularmente en la Provincia de Córdoba, se ha estudiado la distribución espacial de las tasas de incidencia por cáncer en años recientes, encontrándose una sustancial variabilidad en las tasas entre los distintos departamentos provinciales (39).

En virtud de todo lo expuesto, es lógico pensar que los patrones de ocurrencia del cáncer están correlacionados con ciertas condiciones ambientales o de contexto, como las características socio-demográficas de una población, el estilo de vida (incluidos los hábitos alimentarios) y el *background* cultural de sus pobladores, el grado de desarrollo económico de las sociedades, entre otras. De hecho, el concepto de *fenómenos contextuales* tiene larga data en epidemiología y puede asociarse con el de *epidemiología social*, rama emergente de la epidemiología basada en la idea de que la distribución de los problemas de salud no se explican solamente en base a características individuales (89, 117).

Desde esta mirada multidimensional, que considera a los individuos integrados en dimensiones de nivel grupal o contextual, es que se propuso el estudio de la relación

cáncer-dieta en el presente trabajo, en particular refiriéndonos a dos cánceres incidentes en la Provincia de Córdoba, el cáncer colorrectal y de urotelio, cuyas particularidades se mencionan a continuación.

1.5. Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia maligna más común en hombres (663000 casos, 10% del total) y la segunda en mujeres (571000 casos, 9,4% del total) en el mundo, según datos del 2008. Se ha observado que sus tasas de incidencia varían según sexo (son sustancialmente mayores en hombres que en mujeres) y por región geográfica. De hecho, cerca del 60% de los casos ocurren en regiones desarrolladas, encontrándose en la región latinoamericana valores intermedios de incidencia, con respecto al resto del mundo (59). Por otra parte, en el año 2008, 608000 personas murieron por cáncer colorrectal, representando a partir de esto la cuarta causa de muerte por tumores malignos en el mundo.

A nivel nacional, el cáncer colorrectal es el tercer tipo más frecuentemente diagnosticado en ambos sexos. Según la última información reportada por la IARC, en el año 2008, Argentina registra para esta patología una tasa de incidencia estandarizada por edad (TIE), en ambos sexos, de 20,4 por cada 100000 habitantes/año, registrándose también diferencias según sexo (TIE 25,3 y 16,7 para hombres y mujeres, respectivamente) (59). En cuanto a la mortalidad, el Ministerio de Salud de la Nación Argentina estimó que, para el año 2009, alrededor de 6613 personas de ambos sexos murieron en el país a causa de cáncer colorrectal, cantidad solo superada por el cáncer de pulmón, dentro del total de muertes por tumores malignos (45).

También en la Provincia de Córdoba la incidencia para este sitio tumoral ocupa el tercer puesto, tanto en hombres (TIE 19,4) como en mujeres (TIE 12,5) (40). Ya anteriormente se había advertido sobre las importantes cifras de cáncer colorrectal en la región (136). Además de representar uno de los cánceres más incidentes en esta población, en cuanto a las tasas ajustadas de mortalidad para los principales sitios tumorales en la provincia de Córdoba (período 1997-2001), ocupa el segundo lugar en mujeres (precedido solo por cáncer de mama), y tercer lugar en hombres (luego del cáncer de pulmón y próstata) (114).

Particularmente en cáncer colorrectal, se ha reconocido que los antecedentes familiares de la patología están estrechamente vinculados a una mayor susceptibilidad de desarrollarla (24, 211). No obstante, la evidencia científica sugiere que el riesgo de cáncer colorrectal está también ampliamente determinado por exposiciones ambientales, incluyendo los factores alimentarios, la actividad física, el uso de terapias de reemplazo hormonal y el consumo prolongado de drogas antiinflamatorias (96, 104, 211). También el exceso de grasa corporal se ha visto asociado a un riesgo incrementado de esta enfermedad (48, 74, 142, 211).

En cuanto a la asociación de los factores alimentarios con el riesgo de cáncer colorrectal, existen estudios epidemiológicos que han mostrado una relación directa con la ingesta de carnes rojas, carnes procesadas (134, 136), y bebidas alcohólicas (20, 128, 131), e inversa con los alimentos ricos en fibra dietética (69, 211), el ajo, la leche y el calcio (78, 98, 211). Aún así, poco se sabe del efecto simultáneo de los distintos alimentos o nutrientes, es decir, en términos de los hábitos alimentarios en su conjunto.

En este sentido, el enfoque de patrones alimentarios ha sido reconocido como particularmente útil en el estudio de este cáncer en particular, dado que es una patología a la que se han asociado ya muchos componentes de la dieta (171). Efectivamente, resulta interesante poder analizar el rol de la alimentación como factor de riesgo de una manera más simplificada, es decir, como una única fuente de exposición. La identificación de patrones alimentarios se constituye así en una herramienta válida a tal fin.

Aunque queda aún mucho por dilucidar respecto de la asociación entre patrones alimentarios y cáncer colorrectal, algunos autores ya han efectuado aportes iniciales en este tópico. Por ejemplo, en la revisión de literatura científica efectuada por Randi y cols (2010) sobre 32 estudios epidemiológicos en el tema, se concluyó que existe un amplio cuerpo de evidencia que indica que patrones alimentarios ricos en carnes rojas y procesadas, así como granos refinados están asociados con un riesgo incrementado de cáncer colorrectal, mientras que los patrones alimentarios favorables para reducir dicho riesgo están caracterizados por altas ingestas de vegetales y frutas, pescado y pollo (171). Aún considerando estos hallazgos, si partimos de la base de que los patrones alimentarios son propios y característicos de cada población, se considera relevante abordar su estudio en el ámbito local.

En Argentina es muy escasa la información acerca de hábitos alimentarios y cáncer colorrectal. Especialmente cabe destacar que en Córdoba se ha desarrollado, en años

previos, un estudio de tipo caso-control sobre hábitos alimentarios y cáncer de colon, pionero en el tema, aunque conducido solo en la ciudad capital. Las conclusiones del mismo sugieren que algunos factores alimentarios particulares en esta población juegan un rol en el proceso de carcinogénesis colónica, actuando como promotores ó protectores (131, 133-134, 136, 139). Navarro y cols., autores del mencionado estudio, concluyeron que, en este grupo poblacional, la carne roja produjo diferentes patrones de riesgo para cáncer colorrectal, de acuerdo a su contenido graso (133). Considerando además el modo de cocción de las carnes reportaron que el riesgo relativo fue significativamente mayor para la preferencia por métodos de cocción con costra tostada (134). Otros hallazgos confirmaron que el cáncer colorrectal estuvo positivamente correlacionado con la clase social, y que su relación con el consumo de alcohol fue consistente, aún siendo analizada según estrato etario y sexo (131). El riesgo fue también mayor para una alta ingesta de café; en tanto el alto consumo de vegetales y frutas crudas, mostró un efecto protector para la población de Córdoba capital (134). En general, vemos que estos resultados fueron consistentes con la ampliamente reportada evidencia sobre factores alimentarios de riesgo para cáncer colorrectal en la literatura científica. Pese a limitarse a la región capital y a analizar la alimentación en término de nutrientes o alimentos, y no como patrones de ingesta, se debe destacar que estos hallazgos constituyen el punto de partida para profundizar el estudio del efecto de la alimentación sobre los patrones de riesgo de la enfermedad, incorporando otras dimensiones de análisis (los patrones alimentarios) y regiones geográficas (el entorno provincial).

1.6. Tumores de urotelio

El cáncer de vejiga es el sexto más comúnmente diagnosticado y la décima causa de muerte por cáncer a nivel mundial, según datos estimados para el año 2008. En Argentina representa la cuarta neoplasia maligna en la población masculina, con tasas de incidencia ajustadas por edad (TIE), por 100000 habitantes, de 10,7 en hombres y 1,7 en mujeres, para ese mismo año (59). Según lo reporta la IARC, las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (TME) por 100000 habitantes, para este sitio tumoral, en el año 2008, fueron de 4,4 y 0,9 en hombres y mujeres, respectivamente (59), observándose una tendencia decreciente en las últimas dos décadas (206).

En Córdoba, esta patología ocupa el noveno y cuarto lugar entre los cánceres más incidentes, en ambos sexos (TIE 7,2) y en la población masculina (TIE 13,3), según datos del año 2004 (40). Se ha reportado que en el período 1997-2001, un total de 468 hombres (TME 5,2) y 166 mujeres (TME 1,3) murieron por cáncer de vejiga, por año, en la provincia de Córdoba (114).

El término *tumores de urotelio* se refiere, predominantemente, a carcinomas de células transicionales de la vejiga (90% de los cánceres de vejiga), y en menor medida, a cánceres del tracto urinario superior. El mecanismo biológico que subyace a la patogénesis del cáncer de vejiga podría estar relacionado con la presencia de carcinógenos frecuentemente excretados por la orina (como residuos del tabaco, del metabolismo dietario, u otros compuestos químicos), que exponen al epitelio vesical a su efecto tóxico (188, 211).

Entre los factores de riesgo establecidos para este sitio tumoral, se incluye la edad y el sexo (178, 211), el hábito de fumar (67, 97, 211), el arsénico (As) en agua de bebida (15, 80), y algunos químicos industriales (7, 211). La asociación entre factores alimentarios y cáncer urotelial, en cambio, no ha sido demostrada tan convincentemente, aunque existen resultados sugestivos al respecto.

En efecto, la bibliografía científica es consistente respecto al incremento del riesgo con la edad (178, 211), y al hecho de que los hombres presentan mayores tasas de incidencia que las mujeres (con tres a cuatro veces más chance de desarrollar carcinoma urotelial de vejiga en el sexo masculino) (178). Se ha reportado además que existe una asociación causal entre el tabaco y el cáncer de vejiga urinaria, con un riesgo estimado en fumadores que casi triplica al de los no fumadores, tanto en hombres como en mujeres (67), además de un efecto directo ligado al tiempo de duración del hábito de fumar. Por otra parte, la exposición ocupacional a aminas aromáticas y otros compuestos químicos de uso industrial (en la industria del caucho, de colorantes, del cuero, textil, entre otras) (7), también incrementaría el riesgo de cáncer de vejiga (211).

Respecto al As, estudios epidemiológicos conducidos en regiones expuestas indican que este componente actúa como un carcinógeno para la vejiga humana (15, 110), lo cual ha sido postulado también por la IARC (80), quien incluye al arsénico en su listado de agentes carcinógenos para el hombre (7). En Argentina, varias provincias presentan contaminación natural del agua subterránea con As (en agua de pozo, frecuentemente usada como agua de bebida en áreas rurales) (65, 72). Particularmente en Córdoba, las

altas concentraciones de As encontradas en fuentes de agua subterránea se deben a la composición geológica natural del suelo de la región (185).

En cuanto a la relación entre ingesta alimentaria y tumores de urotelio, se ha sugerido que existen algunas asociaciones específicas entre factores alimentarios y la patología en cuestión, aunque aún hay mucha controversia al respecto.

La bibliografía revisada aporta alguna evidencia sobre el rol de los factores dietarios posiblemente involucrados. Entre los agentes que se han encontrado asociados con un riesgo disminuido de cáncer de vejiga se incluyen algunos alimentos, como los vegetales del grupo de las crucíferas (121, 180), las frutas (84, 173, 180) y los lácteos (101, 109), y algunos nutrientes, como el selenio (180), carotenoides (176), vitamina E y C (122), además de la ingesta total de líquidos (84, 213). Por el contrario, entre los componentes dietarios que han mostrado efecto promotor para este cáncer se han mencionado las carnes (8, 11, 92, 202), y el excesivo consumo de café (180).

Aún así, también se encuentran estudios que no observan las asociaciones antes mencionadas. La WCRF, en su último reporte de expertos, solo destaca como sugestiva la evidencia respecto al efecto protector de la leche, y al arsénico en agua de bebida, como causa probable (211). En acuerdo con lo que esta entidad concluye, se reconoce que la evidencia existente es aún limitada para asegurar que algún aspecto de la alimentación y nutrición modifica directamente el riesgo de cáncer de vejiga. Sin embargo, se considera que es necesaria mayor investigación al respecto.

Desde el enfoque de patrones alimentarios, poco se ha estudiado respecto a este sitio tumoral. En la región, existen dos trabajos de referencia, uno realizado en el país vecino Uruguay (36), y otro de reciente publicación, en la ciudad de Córdoba (Argentina) (6). El primero, reporta dos patrones alimentarios que mostraron efecto directo (promotor) sobre el cáncer de vejiga: el *Patrón Bebidas Dulces* (café, te y azúcar) y el *Patrón Occidental* (carnes rojas, huevo frito, papa y vino tinto). Un tercer patrón fue identificado, denominado por los autores como *Patrón Prudente* (vegetales crudos y cocidos, y frutas), aunque este no evidenció asociación significativa con la enfermedad. Por su parte, en el ámbito de la ciudad de Córdoba, Andreatta y cols., refirieron que el consumo frecuente de los aceites vegetales, carnes magras, granos y frutas, el consumo moderado de alcohol (principalmente vino tinto), junto con el consumo de papa y dulces, y el hábito de consumir al menos cuatro comidas diarias, estuvieron asociados con un riesgo reducido de tumores del tracto urinario, contrariamente a lo observado para el consumo frecuente de las

infusiones (principalmente mate), papas, alcohol, dulces y carnes procesadas (6). Estos autores, observaron además, un posible efecto promotor del consumo regular y prolongado (por 10 años o más) de endulzantes artificiales.

Si bien el estudio de Andreatta y cols. da cuentas de información relevante en el ámbito local sobre hábitos alimentarios en relación al cáncer de urotelio, el mismo fue conducido en la ciudad de Córdoba, no incorporando en el análisis otras regiones de la provincia. Considerando que una publicación científica reciente reveló que las tasas de incidencia por cáncer de vejiga en Córdoba muestran un patrón espacial no aleatorio (39), se plantea el interrogante de cómo se caracterizaría la alimentación si se consideraran también las áreas rurales o periurbanas de la región. Teniendo en cuenta además que algunos factores culturales, entre los que se incluyen los hábitos alimentarios, se sospechan asociados a una escala geográfica, resulta interesante entonces profundizar el análisis sobre los patrones alimentarios que explican el patrón de ocurrencia observado espacialmente para este cáncer. Se suma a esto, las mencionadas características del suelo en Córdoba, con concentración variable de As en agua subterránea en sus distintos departamentos, lo cual termina de constituir un atractivo escenario para el estudio de los factores asociados al patrón de ocurrencia del cáncer urotelial en Córdoba, en el ámbito provincial.

1.7. Modelos multinivel en la investigación epidemiológica

Se atribuye a la Epidemiología el carácter de disciplina básica de la salud pública por asumir el estudio de las relaciones entre las condiciones de vida y la situación de salud en diferentes grupos de población, y contribuir al conocimiento de sus necesidades y expectativas así como de los factores que intervienen en la efectividad de las intervenciones en salud. Son sus funciones básicas identificar las diferencias en los patrones de morbi-mortalidad y el perfil epidemiológico de las poblaciones en territorios particulares (106).

Un concepto clave en Epidemiología es que todos los determinantes y condicionantes de las enfermedades no pueden ser conceptualizados apenas como atributos a nivel individual por lo que resulta necesario, cuando se desean estudiar los procesos de salud-enfermedad, considerar aspectos de los grupos a los cuales pertenecen los individuos. El reconocimiento de esta diferenciación en niveles jerárquicos de los condicionantes del fenómeno en estudio provoca desafíos metodológicos (73).

En los últimos tiempos, el gran crecimiento del conocimiento tecnológico y metodológico ha reorientado las prácticas de investigación epidemiológica, sobre todo en el campo de las enfermedades crónicas. Para algunos tipos de cáncer, mucho de lo que se conoce hoy al respecto de factores de riesgo fue recabado a partir de comparaciones internacionales de incidencia entre los años 1950 y 1960. Actualmente, con el desarrollo del conocimiento en biología molecular, la elucidación de los mecanismos causales de las enfermedades crónicas que dependen de la identificación de las interacciones entre los factores genéticos y exposiciones ambientales, tiende a ser cada vez más compleja, conduciendo a interpretaciones imprecisas y no siempre plausibles. A raíz de ello, es necesario un enfoque mayor de integración de los profesionales de diversas áreas (clínica, biología, epidemiología, matemática, otras) para que los hallazgos a nivel molecular sean validados por estudios dentro del contexto poblacional (116).

Hasta hace relativamente pocos años las opciones brindadas por la Estadística para estudiar los problemas de salud a nivel poblacional, en coherencia con un modelo interpretativo de los mismos, la teoría de la multi-causalidad, consistía en analizar una multiplicidad de variables simultáneamente mediante técnicas multivariadas (3), pero asignando a las mismas un tratamiento en la misma jerarquía de análisis, simplificando la construcción teórica de los problemas de salud al desconocer la relación jerárquica de las variables intervinientes en los grupos poblacionales como estratos con características particulares. En el caso de las enfermedades crónicas, la constatación de que los factores de riesgo clásicos sólo explican parcialmente las desigualdades poblacionales y geográficas de la distribución de estas enfermedades, ha llevado a un creciente abordaje relacionado con marcadores genéticos, factores de orden psicosocial y ambiental de la vida adulta, y el análisis del consumo alimentario, entre otros (116). En términos teórico-metodológicos, la cuestión central es reconocer como concepto clave que la población o su grupo constituye un nivel de organización diferente al individual, cuya esencia es la interacción entre sus miembros. La comprensión de la interacción entre las partes, en una totalidad que se busca conocer en toda su amplitud, integrando las partes al interior de la propia lógica analítica es un verdadero desafío (106). Es aquí donde los aspectos metodológicos-analíticos, como la construcción de modelos específicos para el estudio de dichas estructuras, se genera como una necesidad a los fines de detectar patrones particulares o poblacionales de riesgo para una enfermedad.

Los denominados Modelos Generalizados Multilevel (170), utilizados muchas veces para analizar datos en organizaciones con múltiples niveles en las ciencias sociales (214), recibieron una creciente atención en el campo de la epidemiología y la salud pública en años recientes, de la mano de la emergencia del concepto de *epidemiología social* (89). Estos modelos de niveles múltiples, cuya denominación específica es *Modelos de Efectos Aleatorios o Modelos Mixtos*, constituye una metodología estadística novedosa, aún con mucho a desarrollar algebraica e inferencialmente, para el análisis de datos que presentan una estructura jerárquica. Es un enfoque analítico para datos con fuentes anidadas de variabilidad, es decir, unidades de un nivel inferior o micro-unidades (por ejemplo, individuos -nivel 1) integradas en unidades de un nivel superior o macro-unidades (por ejemplo, familias o poblaciones -nivel 2), que permite hacer inferencias respecto de las causas de variación interindividual, pero también acerca de la variación entre grupos (29, 41). Su ventaja radica justamente en la posibilidad que brinda de abordar simultáneamente el micro-nivel de los individuos y el macro-nivel de los grupos o contextos (41), conservando su estructura jerárquica. Esto constituye una opción metodológica que supera las experiencias previas basadas en técnicas estadísticas convencionales, por cuanto estos modelos estadísticos que incluyen discriminación por niveles (con la inclusión de efectos aleatorios asociados a los agrupamientos definidos) aportan al logro de una mayor validez en los hallazgos y una mayor coherencia con la concepción teórica del problema (106).

La necesidad de desarrollar metodologías que vayan más allá de las puramente individualistas ha sido reconocida por diferentes autores (19, 41, 71, 89). En un estudio sobre utilización de los modelos multinivel en investigación sanitaria se observó una tendencia creciente, entre 1995 y 2001, de artículos científicos publicados en Medline sobre estos modelos en el campo de la salud, y se concluyó que dicho aumento lleva a establecer una base que fundamenta su utilización y desarrollo en este campo, aunque aún no se la considere como un cuerpo metodológico de uso habitual (29). Por su parte, Merlo y cols. publicaron una serie de artículos que, a partir de un enfoque conceptual, ejemplifican la relación entre el análisis de regresión multinivel y los conceptos de la epidemiología social (117-120).

En lo que respecta al estudio de la relación cáncer-dieta, los diseños metodológicos tradicionalmente seguidos por la mayoría de los investigadores se abocan a la búsqueda de factores alimentarios de riesgo, pero todos concebidos como en una misma jerarquía, sin estratificación jerárquica. Así, distintos planos de una misma realidad pueden ser

abordados en forma igualitaria, cuando todas las variables de estudio son tratadas como pertenecientes a un mismo estado jerárquico. Esto acarrea una importante dificultad en la identificación del verdadero rol de los factores y la interpretación de los hallazgos y extracción de conclusiones, y puede conducir a una comprensión incompleta o parcializada de los determinantes de la enfermedad en los individuos y en las poblaciones.

En consecuencia, en el campo de la Epidemiología Nutricional de las enfermedades crónicas, como en el área de Salud en general, se reconoce como una tarea compleja pero necesaria, la reflexión sobre los modos de análisis e interpretación en la investigación epidemiológica con la expectativa de proveer insumos útiles para la caracterización socioespacial, según condiciones de vida y salud, y la definición de intervenciones adecuadas a las realidades locales, en sus especificidades a nivel de las micro-áreas (106).

La clase de Modelos Multilevel ofrecen justamente la posibilidad de integrar diferentes sub-dominios de estudio para analizarlos simultáneamente, conservando la estructura jerárquica reconocida en la construcción teórica del objeto de estudio (89). Como se mencionó, esta clase es usada para jerarquías de variación ya reconocidas. Cómo definir esta clase de modelos en el área de las Ciencias de la Salud, de manera tal que permitan la presencia de factores jerárquicos, fijos o aleatorios, que involucren las características de los sujetos, inclusive sus hábitos alimentarios, es un desafío a nivel estadístico-metodológico y aporta a la identificación del mapa de causalidad de una enfermedad.

Esta estrategia de modelación es de uso específico en disciplinas donde las fuentes de variabilidad se encuentran jeraquizadas (esto es, por regiones, características familiares, estratos biológicos, etc) y permiten estudiar la variabilidad intergrupala (entre grupos) e intragrupal (dentro de cada grupo), y la manera en que las variables grupales y las individuales están relacionadas con la variabilidad a ambos niveles. Así, los modelos multinivel pueden servir para hacer inferencias respecto de las causas de variación interindividual (o de la relación entre las variables a nivel grupal y a nivel individual con los resultados individuales), pero también pueden hacerse inferencias acerca de la variación entre grupos (si se halla en los datos y en qué medida se explica por las características grupales e individuales). En este análisis, los grupos o los contextos no se consideran de modo inconexo, sino que se conciben como procedentes de un universo de grupos sobre el que se desea hacer inferencias (41).

La puesta a prueba de esta clase de modelos con datos del campo de la salud puede ilustrar cómo concebir las condiciones medioambientales como una dimensión explicativa adicional en el estudio de un problema de salud a nivel individual (73), en este caso el cáncer, de acuerdo a las características de ingesta alimentaria de los individuos, incorporando diferentes estratos poblacionales en el análisis.

1.8. Hipótesis

Existe un patrón no aleatorio de incidencia de cáncer colorrectal y de tumores de urotelio en regiones sanitarias de la Provincia de Córdoba, cuya distribución es agregada y difiere en una escala geográfica definida y/o por estratos de población, de acuerdo a las características de su ingesta alimentaria.

1.9. Objetivos

1.9.1. Objetivos Generales

- Identificar patrones alimentarios característicos en la población de sujetos sanos que residen en las regiones sanitarias de la provincia de Córdoba en el período 2006-2011.
- Estimar los efectos de los patrones alimentarios identificados sobre el riesgo de ocurrencia de cáncer colorrectal y de tumores de urotelio, aplicando estrategias novedosas de modelación estadística que incorporen diferentes estratos poblacionales.

1.9.2. Objetivos específicos

- Describir la distribución geográfica, y por estratos de población, de la incidencia del cáncer colorrectal y tumores de urotelio en la Provincia de Córdoba.
- Determinar la ingesta energética, de macro y micronutrientes, y caracterizar el perfil de consumo de alimentos en sujetos casos y en sujetos controles.

- Describir la distribución de la población estudiada según características socio-económicas, de estilos de vida y otras asociadas a factores familiares y ambientales de riesgo.
- Identificar los patrones alimentarios que caracterizan a la población de sujetos sanos que reside en las regiones sanitarias de la provincia de Córdoba en el período de estudio.
- Construir modelos estadísticos generalizados multinivel para la identificación de los factores de riesgo de padecer cáncer colorrectal y tumores de urotelio, relacionados con los patrones alimentarios, en una escala de distribución geográfica o poblacional definida.
- Analizar complementariamente las tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal y de vejiga en la Provincia de Córdoba.

Capítulo 2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio

Como fue anteriormente mencionado, el presente trabajo se enmarca en el proyecto sobre “Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba” (FONCyT-ANPCyT, PICT 2008 N° 1814, 2010-2012), llevado a cabo, desde el año 2004, por el equipo de investigadores de la Universidad Nacional de Córdoba que integra la autora. Una de las líneas abordadas por este equipo incluye el estudio de factores de exposición de origen alimentario en relación a los cánceres más prevalentes en la Provincia de Córdoba, incluido cáncer de mama, próstata, colorrectal y urotelial. Esto conlleva a la conducción de diferentes estudios de tipo caso-control en el territorio provincial.

Los estudios caso-control han sido reconocidos como especialmente útiles para el estudio del cáncer y otras enfermedades con largos períodos de inducción, ya que permiten mirar hacia atrás en el tiempo, desde los efectos hacia las causas potenciales (22). Se clasifican dentro de los estudios epidemiológicos analíticos observacionales. Su diseño implica, en una primera etapa, detectar un número de personas con la enfermedad bajo estudio: los casos; luego, seleccionar un grupo de personas “comparables” pero que no presentan la enfermedad: los controles (210). Finalmente, casos y controles son investigados retrospectivamente para observar si han estado expuestos o no a potenciales factores de riesgo de la enfermedad en el pasado, y determinar por ende las diferencias o similitudes entre ambos grupos (22).

Así, en el mencionado proyecto, sujetos que presentaron los cánceres seleccionados (*casos* de cáncer de mama, próstata, colorrectal y urotelial) e individuos sanos, sin patologías oncológicas ni otras asociadas (los denominados *controles*), fueron comparados en función a si estuvieron expuestos, o no, a factores de riesgo de origen alimentario y otros de interés, en el pasado. Para ello, ambos grupos (*casos* y *controles*) fueron indagados acerca de su ingesta alimentaria habitual mediante una encuesta estructurada basada en el método de frecuencia de consumo alimentario, como se detallará más adelante. Durante el periodo 2006-2011, un total de 489 sujetos sanos participaron finalmente como controles en la totalidad de estudios caso-control conducidos por el equipo.

En este contexto, y a los fines de realizar, en primer lugar, la identificación de los

patrones alimentarios característicos en la población de referencia, se analizaron los datos sobre frecuencia alimentaria recabados sobre los 489 sujetos sanos, antes mencionados, que actuaron como controles en los diferentes estudios caso-control del proyecto marco, todos ellos residentes en la provincia de Córdoba en el periodo 2006-2011.

En la presente tesis se diseñaron, específicamente, los estudios caso-control correspondientes a cáncer colorrectal y urotelial, con el objetivo de estudiar la relación entre los patrones alimentarios identificados y la ocurrencia de estas patologías. En estos, la condición de *caso* fue definida por la presencia de diagnóstico histopatológicamente confirmado de cáncer colorrectal (CCR) (CIE-10 C18-20) (205): adenocarcinoma primario de colon (ciego, ascendente, transverso, descendente, sigmoide) o recto; ó de tumores de urotelio (CIE-10 C65-68.0) (205): carcinoma de células de transición, carcinoma epidermoide o adenocarcinoma. Como *criterio de inclusión* para la selección de los sujetos *controles*, se consideró que los individuos procedan del mismo departamento de residencia que los casos, que presenten el mismo sexo y edad similar a estos (± 5 años), que no padezcan o hayan padecido patologías oncológicas, ni otras asociadas a los tipos de tumores en cuestión, y que no presenten hábitos alimentarios particulares (por costumbres, salud o creencias religiosas). Finalmente, se establecieron como *criterios de exclusión*, para casos y controles, el ser menor de 18 años, presentar una neoplasia benigna o alguna patología asociada a los cánceres bajo estudio, presentar hábitos alimentarios particulares (como ser vegetariano o adventista) y, en los casos, presentar como tumor primario otra localización tumoral diferente a la estudiada.

La construcción de la muestra tuvo en cuenta las necesidades de los tests estadísticos para trabajar con una potencia de por lo menos 95%: se seleccionaron al menos 2 controles por cada caso. Para controlar el efecto de variables confundentes, casos y controles fueron seleccionados considerando sexo, edad y lugar de residencia. Esto es, en las poblaciones de referencia, para cada caso, sus características biológicas (sexo, faja etaria) definieron la estratificación para la búsqueda aleatoria de la muestra de los controles.

Para la identificación de los sujetos con la enfermedad (casos), en primer lugar se procedió a contactar a los hospitales de referencia y principales efectores de salud de las distintas regiones sanitarias de la Provincia de Córdoba. De acuerdo a lo convenido con cada entidad, y en virtud de los recursos y disponibilidades en ellas existentes, se implementaron distintas estrategias para sistematizar la información necesaria (revisión

de historias clínicas y/o base de datos informatizada de pacientes, registros de internación o consultas, entre otras). Por otra parte, para facilitar la posterior asignación de casos geográficamente, se gestionaron recursos (datos cartográficos) en el área de Estadísticas y Censos de la Función Pública, Gobierno de la Provincia de Córdoba. Los controles, por su parte, fueron seleccionados aleatoriamente de la población en cada localidad y en función a los criterios de inclusión antes descriptos.

La población de estudio quedó finalmente conformada por 228 sujetos (75 casos; 153 controles) para el estudio caso-control sobre cáncer colorrectal, y por 123 individuos (41 casos; 82 controles) para el correspondiente a tumores de urotelio, todos ellos residentes en las distintas regiones sanitarias de la Provincia de Córdoba durante el período 2006-2011.

Para ambos grupos (casos y controles) se tuvo en cuenta la conformidad del sujeto a participar en la investigación, luego de una adecuada información de la naturaleza del estudio (consentimiento informado) (Anexo 1) y el respeto a la confidencialidad de los datos personales, siguiendo las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) (32).

El protocolo original de esta investigación fue sometido a evaluación, en primera instancia, por la Comisión de Bioética de la unidad académica donde se cursó el doctorado (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba), quien emite su aprobación el 25/08/2006. Luego, y en respuesta a la solicitud del Instituto Oncológico "Prof. Dr. José Miguel Urrutia" (entidad que colaboró activamente en el proceso de identificación de casos), el plan fue presentado ante el Comité Institucional de Ética de la Investigación en Salud (CIEIS) asignado por el Consejo de Evaluación Ética de Investigaciones en Salud (CoEIS) del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Tras el correspondiente dictamen favorable (Anexo 2), esta investigación fue inscripta en el Registro Provincial de Investigaciones en Salud (RePIS, N° Registro 742), con fecha 17/08/2007. En virtud de esto, se celebró finalmente un convenio de colaboración con el mencionado Instituto, avalado mediante Resolución Ministerial N° 237/07.

2.2. Variables de estudio

En virtud del objetivo general propuesto, se definieron como variables independientes los patrones alimentarios, y como variable dependiente (*outcome*), la ocurrencia de cáncer colorrectal ó de tumores de urotelio. A continuación se presentan las definiciones operacionales de las mismas, así como de las variables intervinientes consideradas en el diseño del estudio (sexo, edad y lugar de residencia), y demás variables de ajuste y de agrupamiento (variables *cluster*) incorporadas en los modelos finales seleccionados para la estimación de riesgos. Complementariamente se definen también otras variables descriptas en la fase exploratoria de los datos muestrales.

2.2.1. Variables independientes

- Patrones alimentarios

La naturaleza, calidad, cantidades, y proporciones de diferentes alimentos y bebidas en la dieta, y la frecuencia con las cuales son habitualmente consumidos, constituyen patrones dietarios (211). Desde una perspectiva más analítica, un patrón alimentario puede ser entendido como una medida única de exposición dietaria, que resume la información de numerosas variables de naturaleza alimentaria y que se caracteriza por aquellas que resultan dominantes en la dieta del individuo.

En este trabajo, las dimensiones o variables intermedias definidas para la construcción de patrones alimentarios, tras las pruebas estadísticas de adecuación muestral, fueron las que se presentan a continuación. En su selección se consideró además que estas correspondieran a alimentos o grupos de alimentos representativos en la dieta Argentina y/o de interés, dado su potencial rol sobre el riesgo de ocurrencia de cáncer. Estas variables fueron los consumos de:

- Cereales y productos derivados (gramos/día): pan y productos de panadería, pastas, granos integrales y no integrales, salvado.
- Vegetales amiláceos (gramos/día): papa, batata, choclo.
- Vegetales no amiláceos y frutas (gramos/día): acelga, achicoria, ajo, alcaucil, apio, arveja, berenjena, berro, broccoli, calabaza, cebolla, coliflor, chaucha, esparrago,

espinaca, lechuga, pepino, pimiento, rabanito, repollo, tomate, zanahoria, zapallito, zapallo, anana, banana, ciruela, damasco, durazno, frutilla, kiwi, limón.

- Lácteos (gramos ó cc/día): leche fluída (o en polvo reconstituida), descremada y entera, quesos duros, semiduros y blandos, ricota, yogur entero y descremado.
- Carnes procesadas (gramos/día): bondiola, jamón cocido, jamón crudo, mortadela, panceta, queso de cerdo, salame, salchichón, chorizo, morcilla, salchichas.
- Carnes rojas (gramos/día): carne vacuna y porcina, todos los métodos de cocción, excluyendo las carnes procesadas.
- Carnes blancas (gramos/día): carne de pescado y pollo, todos los métodos de cocción.
- Huevos (gramos/día): clara, yema, huevo entero
- Azúcares y confituras (gramos/día): azúcar, cacao, caramelos, chocolates, dulce de leche, golosinas, helados, miel, mermeladas.
- Bebidas azucaradas (cc/día): gaseosas (no light), jugos
- Vino (cc/día): vino tinto o blanco
- Grasas y aceites (gramos ó cc/día): mayonesa, margarina, manteca, grasa de vaca o cerdo, crema de leche, aceites de semillas (puro o mezcla)

Habiendo estimado los correspondientes valores para las variables de consumo alimentario antes descriptas, a partir de un análisis factorial se redujeron los datos en “patrones”, basados estos en las inter-relaciones (correlaciones) entre dichas variables. En otras palabras, se agruparon las variables alimentarias (consumos de los distintos grupos de alimentos) que están correlacionadas, para identificar así los patrones alimentarios característicos de la población bajo estudio.

Dentro del análisis factorial, el *análisis de componentes principales* es uno de los métodos más utilizados para la reducción de un gran número de variables (los consumos de grupos de alimentos) a un número menor (los patrones alimentarios). La metodología del mismo será descripta con más detalle más adelante. No obstante, cabe destacar que este análisis permite obtener índices sintéticos (los componentes o patrones) que son dimensiones subyacentes que se identifican y que pueden ser denominadas por el investigador. La interpretación y la denominación de los patrones identificados, depende del significado de cada combinación de variables (en este caso, los grupos de alimentos)

observadas en el factor y, principalmente, de aquellas variables con mayor carga factorial (165).

Así, como producto de este análisis, en base a la información recabada sobre los consumos medios de los 12 grupos de alimentos seleccionados, se construyeron tres nuevas variables, los patrones alimentarios, cada uno de los cuales fue denominado con un nombre específico de acuerdo a los grupos de alimentos que resultaron dominantes en el análisis de sus cargas factoriales. A cada sujeto, entonces, le correspondió un valor (índice o score) para cada uno de estos tres patrones. Este score indica el grado en que la dieta del sujeto se ajusta a cada uno de los patrones identificados (51).

De esta manera, cada variable de patrón alimentario fue operacionalizada mediante un número (score). Luego, tomando como referencia la distribución de scores correspondientes al total de 489 individuos sanos (controles) residentes en la provincia de Córdoba, se definieron puntos de corte según terciles del mencionado score. Se definieron así tres categorías para cada patrón: tercil inferior, medio y superior.

Finalmente, de acuerdo al score obtenido para cada patrón, cada sujeto que participó de los estudios caso-control sobre cáncer colorrectal y tumores de urotelio, fue asignado a una de estas tres categorías. Para su interpretación se puede definir que, al menos indirectamente, el tercil inferior estaría significando baja adherencia al patrón, el tercil medio indicaría adherencia media, y el tercil superior un alto nivel de adherencia al patrón alimentario.

2.2.2. Variable dependiente

- Ocurrencia de cáncer colorrectal ó tumores de urotelio

Esta variable, de respuesta dicotómica (si/no), implica la confirmación histopatológica del diagnóstico de cáncer colorrectal (adenocarcinoma primario de colon o recto) ó de tumores de urotelio (carcinoma de células de transición, carcinoma epidermoide o adenocarcinoma), a partir del año 2006.

2.2.3. Variables intervinientes o de ajuste

Como variables intervinientes, se consideraron en el diseño del estudio:

- Sexo: masculino/femenino,
- Edad: años cumplidos a la fecha de la entrevista,
- Lugar de residencia: localidad, departamento provincial y/o región sanitaria de residencia, al momento del diagnóstico de la enfermedad en casos y en la instancia de encuesta en controles. Por región sanitaria se entiende una unidad técnica administrativa que depende del Ministerio de Salud Provincial, con competencia para actuar en la coordinación y articulación de la red asistencial local. En Córdoba existen 9 regiones sanitarias, distribuidas a lo largo de todo el territorio provincial.

Se incorporaron además variables de ajuste en la etapa de modelación estadística, las cuales correspondieron a:

- Índice de masa corporal (IMC): indicador del estado nutricional de un individuo. Se calculó dividiendo el peso del sujeto (peso habitual declarado, en kg) por su talla (talla declarada, en metros) elevada al cuadrado (kg/m^2). Se considera peso habitual al correspondiente a 5 años atrás.
- Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos: variable de respuesta dicotómica (si/no). Se consideró respuesta positiva (si) cuando el individuo declaró trabajar o haber trabajado expuesto a contaminantes químicos, durante 10 años o más, en industrias de colorantes, pinturas, textil, plástico, caucho, cuero, herbicidas, automotor, químicos ó carbón.
- Nivel socioeconómico (NSE): esta variable fue construida a partir de las variables *situación ocupacional* y *nivel de instrucción*, siguiendo la categorización (Anexo 3) propuesta por Navarro y cols. (137):
 - *Situación ocupacional*: tipo de ocupación laboral del encuestado ó del jefe de familia en el caso de desocupados o amas de casa, actual ó anterior al cese de actividades en el caso de jubilados o pensionados.
 - *Nivel de instrucción*: máximo nivel de instrucción alcanzado por el entrevistado o jefe de hogar. Se clasificó como:

- Sin instrucción o primario incompleto: personas que nunca concurrieron a la escuela primaria o que, habiendo comenzado a cursarla, no alcanzaron a terminarla.
- Primario completo: aquellos que terminaron la escuela primaria sin ingresar a la secundaria.
- Secundario incompleto: aquellos que habiendo ingresado a la escuela secundaria, no completaron ese nivel.
- Secundario completo: aquellos que completaron sus estudios secundarios, y no han iniciado estudios terciarios o universitarios.
- Terciario o universitario: personas que han iniciado y/o terminado estudios de nivel superior.

En el presente trabajo, los cinco estratos originales según Navarro (NSE alto, medio-alto, medio, bajo y carenciado), fueron reagrupados en tres categorías para la variable NSE: bajo (NSE bajo + NSE carenciado), medio (NSE medio), y alto (NSE medio-alto + NSE alto).

- Hábito de fumar: las variables intermedias que sirvieron a la caracterización del hábito de fumar fueron:
 - Años de fumar: cantidad de años en que el individuo refiere haber fumado de manera regular.
 - Cigarrillos por día: número de cigarrillos fumados por día.
 - Fumador/No fumador: la categoría de Fumador implica ser fumador habitual de cigarrillos en el presente o en años pasados, y la de No Fumador, nunca haber fumado.
 - Fumador por 30 años: si/no. Se consideró como fumador por 30 años, a aquellos sujetos que declararon 30 o más años de fumar.

- Nivel de exposición a arsénico en agua de bebida: cada sujeto fue asignado a una de las tres categorías de exposición a arsénico (As) propuestas por Hopenhayn-Rich (76), (baja, media y alta) de acuerdo a su departamento provincial de residencia (al momento del diagnóstico en los casos y de la

entrevista en los controles). Hopenhayn-Rich y cols. excluyeron en su estudio las zonas más urbanizadas (específicamente, los departamentos Capital y Río Cuarto). Para su consideración en el presente estudio, la ciudad Capital fue incluida en la categoría de baja exposición a As (pues se abastece de agua superficial para bebida), y el departamento Río Cuarto, de acuerdo a las concentraciones de As reportadas para el departamento por Francisca y Carro-Perez (65), en la de mediana exposición.

2.2.4. Variables de agrupamiento o cluster

Dadas las particularidades de la metodología desarrollada (análisis multinivel), se seleccionaron las siguientes dos variables de anidamiento o agrupamiento (*cluster*), para los estudios caso-control en cáncer colorrectal y tumores de urotelio, respectivamente:

- Presencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal: variable de respuesta dicotómica (Presenta/No Presenta). Se consideró que un individuo presenta este antecedente familiar cuando declara que al menos un familiar de primer grado (padre, madre o hermanos) padece o padeció cáncer colorrectal.
- Residencia urbano-rural: la residencia, al momento del diagnóstico en casos y de la encuesta en controles, se categorizó como *urbana* cuando correspondía a una localidad con 100000 o más habitantes, y como *rural* cuando la localidad presentaba menos de 100000 habitantes.

2.2.5. Otras variables descriptas

En la fase exploratoria del estudio, las características de la población bajo estudio y los resultados del análisis preliminar de riesgos fueron descriptos en torno a las siguientes dimensiones y las correspondientes variables que las conforman:

- Factores alimentarios y nutricionales: ingesta energética diaria, consumo de macro y micronutrientes, ingesta diaria de alimentos y bebidas, estado nutricional.
- Características socioeconómicas: nivel socioeconómico, cobertura de salud, nivel de instrucción, estado civil.

- Factores ambientales o familiares de riesgo: situación ocupacional, consumo de agua de pozo, antecedentes familiares de cáncer, nivel de exposición a arsénico en agua, residencia urbana-rural.
- Estilos de vida: obesidad, actividad física, hábito de fumar, consumo de alcohol, consumo habitual de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), consumo habitual de edulcorantes artificiales.

Respecto de los *factores alimentarios y nutricionales*, se estableció como indicador de la *ingesta energética diaria* las Calorías/día. El *consumo de macronutrientes* estuvo representado por la ingesta diaria de hidratos de carbono, proteínas y lípidos, en gramos/día, y el *consumo de micronutrientes*, por la ingesta de vitaminas C (mg/día), E (mg/día) y A (mcg/día), minerales como calcio (mg/día), hierro (mg/día), fósforo (mg/día) y zinc (g/día), etanol (g/día), fibra alimentaria total (g/día), ácidos grasos saturados e insaturados (g/día).

La *ingesta diaria de alimentos y bebidas* fue cuantificada a partir de los gramos ó cc consumidos por día. La clasificación establecida, para los consumos de grupos de alimentos, fue la siguiente:

- Cereales y vegetales amiláceos (gramos/día): pan y productos de panadería, pastas, granos integrales y no integrales, salvado, papa, batata, choclo.
- Vegetales no amiláceos y frutas (gramos/día): acelga, achicoria, ajo, alcaucil, apio, arveja, berenjena, berro, broccoli, calabaza, cebolla, coliflor, chaucha, esparrago, espinaca, lechuga, pepino, pimiento, rabanito, repollo, tomate, zanahoria, zapallito, zapallo, anana, banana, ciruela, damasco, durazno, frutilla, kiwi, limón.
- Frutas secas (gramos/día): maní, almendra, nuez.
- Legumbres (gramos/día): lenteja, soja, poroto, garvanzo, arveja.
- Lácteos (cc ó gramos/día): leche fluída (o en polvo reconstituida), descremada y entera, quesos duros, semiduros y blandos, ricota, yogur entero y descremado. Esta variable fue también categorizada según su contenido graso como: lácteos enteros / descremados; y de acuerdo a su tipo como: Leche-Yogur / Quesos.
- Carnes y huevos (gramos/día): carnes rojas (vacuna y porcina), procesadas, pescado y pollo, clara yema, huevo entero. Se consideraron también diferentes criterios de clasificación en este grupo, a saber:
- Según el aporte graso de las carnes rojas:

- Carnes rojas magras (<14% de grasa): bife angosto, bocado, carnaza, colita de cuadril, corazón, cuadril, entraña, hígado, jamón cuadrado, lomo, mondongo, nalga, pesceto o jamón blanco, paleta, palomita, riñón.
 - Carnes rojas grasas (>14% de grasa): aguja, bife ancho, carne molida, hamburguesa, cogote, costeleta, falda, matambre, ubre, vacío.
- Según la preferencia en el consumo: carnes con o sin costra tostada.
 - Según los métodos de cocción de carnes: por calor seco (cocción por conducción –a la plancha- ó por radiación térmica de aire caliente-al horno, a la parrilla), fritas (cocción en aceite a altas temperaturas- frituras, salteados), por medio acuoso (cocción por calor húmedo- carnes hervidas, estofadas, guisadas, puchero).
 - Grasas y aceites (gramos ó cc/día): mayonesa, margarina, manteca, grasa de vaca o cerdo, crema de leche, aceites de semillas (puro o mezcla).
 - Azúcares y confituras (gramos/día): azúcar, cacao, caramelos, chocolates, dulce de leche, golosinas, helados, miel, mermeladas.
 - Bebidas con alcohol (cc/día): aperitivos con alcohol, bebidas espirituosas, cerveza, ginebra, grappa, vino, whisky.
 - Bebidas sin alcohol: gaseosas (no light), jugos, amargo serrano.
 - Infusiones: café, té, mate con bombilla, mate cocido.

El *estado nutricional* fue valorado a partir del Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m²). La categorización de esta variable siguió el criterio OMS (203): bajo peso (IMC <18,5); normal (IMC 18,5-24,9); pre-obesidad (IMC 25-29,9); obesidad (IMC 30 o más).

Entre las *características socioeconómicas*, la variable *nivel socioeconómico* (NSE) fue construida a partir de las variables *situación ocupacional* y *nivel de instrucción*, como ya se hizo mención anteriormente. La variable *cobertura de salud* se refirió a si la persona posee o no posee obra social. La variable *estado civil* se categorizó como soltero, casado (ó pareja de hecho), viudo o divorciado.

Respecto a los *factores ambientales o familiares de riesgo*, se consideraron la *situación ocupacional* (categorización en Anexo 3), *consumo de agua de pozo* (variable de respuesta dicotómica: si/no, referida a si la persona consumió agua de pozo en el pasado, durante al menos 1 año), *antecedentes familiares de cáncer* (Presenta ó No Presenta al

menos un familiar de primer grado que padece o padeció algún tipo de tumor maligno), *nivel de exposición a arsénico en agua y residencia urbana-rural* (ya descriptas más arriba).

En cuanto a los *estilos de vida*, la variable *Obesidad* hace referencia a la presencia/ausencia de esta condición, definida por un IMC estimado de 30 o más. La variable *actividad física* correspondió a la actividad física habitual desarrollada por el individuo en su trabajo y en su tiempo libre, hace 5 años atrás o más, categorizada como leve, moderada o intensa (Anexo 3), según el instrumento de encuesta utilizado. Basándonos en esta categorización, se consideró como sedentario a aquel sujeto que realizaba actividad física leve, y como no sedentario a aquel cuya actividad física era moderada o intensa. En relación al *hábito de fumar*, la variable se categorizó de acuerdo a la condición de fumador (o no) y a los años de practicar este hábito (fumador por 30 años o más), como se explicó anteriormente. Respecto al *consumo habitual de AINEs y de edulcorantes artificiales* (respuestas dicotómicas: si/no), se indagó si hace 5 años atrás o más, el sujeto acostumbraba a tomar analgésicos y antipiréticos habitualmente, ó endulzantes sintéticos (no calóricos), respectivamente.

2.3. Técnicas e Instrumento

La recolección de la información sobre las variables de estudio se realizó mediante entrevistas cara a cara. Así, cada sujeto que aceptó participar del presente estudio, fue entrevistado en su domicilio particular por la autora ó colaboradores, debidamente entrenados.

Las entrevistas se realizaron empleando un cuestionario estructurado, que se encuentra validado por Navarro y cols. (137) para estudios epidemiológicos sobre cáncer en Argentina. Este instrumento (en Anexo 4), consta de dos módulos: uno que recaba información sobre datos personales, antropométricos, socioeconómicos, de estilos de vida (actividad física, hábito de fumar, consumo de alcohol, etc), antecedentes familiares y antecedentes personales de enfermedades, y otro constituido por un cuestionario de encuesta alimentaria, para evaluar la exposición dietaria. El método para la valoración de la ingesta alimentaria en el que este se basa el instrumento es el de Frecuencia Alimentaria.

El método de frecuencia alimentaria ha sido reconocido como el más adecuado y de primera elección frente a otras alternativas metodológicas (como el Recuerdo de 24 hs o el Registro de Alimentos) en estudios epidemiológicos que pretenden cuantificar la ingesta

alimentaria en el pasado (alimentación de largo plazo). En términos generales, implica el uso de un cuestionario de frecuencia alimentaria, estructurado, consistente en dos componentes: un listado de alimentos y una sección de respuestas sobre frecuencias de consumo, para que los sujetos encuestados reporten con qué frecuencia consumieron cada alimento del listado. (207).

El cuestionario de frecuencia de consumo aquí utilizado incluye 127 ítems alimentarios, sobre los que se indaga la frecuencia de consumo habitual, correspondiente a los 5 años previos al momento del diagnóstico en los casos y respecto del momento de la entrevista en los controles. En estos ítems están contemplados los distintos alimentos que componen los principales grupos alimentarios antes descritos, considerándose también el modo de cocción de vegetales y carnes, y la preferencia en el consumo de carnes con costra o sin costra tostada.

La frecuencia habitual de cada alimento se registra en el instrumento como veces por mes ó semana en que es consumido, y veces al día correspondiente. A los fines de consignar la cantidad de alimento ingerido, se indaga también acerca del tamaño de la porción consumida. Para ello se utilizó de manera complementaria un atlas con fotografías estandarizadas y representativas de tres porciones diferentes de alimentos (porción pequeña, mediana o grande). Este atlas fue también validado para nuestra población por Navarro y cols. (2000) (132).

De esta manera, las porciones de alimentos indicadas pudieron ser traducidas a gramos ó cc de alimento consumido por día. Posteriormente la cuantificación de la ingesta diaria en término de Calorías, macro y micronutrientes, fue realizada empleando el *software* de análisis nutricional Nutrio 2.0 (157). La base de datos sobre composición de alimentos de este software incluye datos de una tabla de composición nutricional de alimentos de nuestro país (115) e información provenientes de otras determinaciones bioquímicas efectuadas e nivel local (135).

Tanto el formulario de encuesta como el *software* de análisis nutricional fueron revisados, adaptados y actualizados para el contexto de esta investigación.

2.4. Análisis estadísticos

2.4.1. Análisis exploratorio de datos

En primera instancia, se realizó un análisis exploratorio de la información recabada en los estudios caso-control respecto a variables de interés, a los fines de describir las principales características de la población estudiada y realizar un análisis de riesgos preliminar que oriente luego la etapa de modelación estadística.

Así, los datos se presentaron en tablas y gráficos apropiados y se estimaron medidas resumen para las variables de naturaleza cuantitativa. Asimismo, se condujeron pruebas de hipótesis para diferencia de medias (Test T de Student) y de proporciones (Aproximación Normal) entre los grupos casos y controles.

La estimación de riesgos, en la fase exploratoria del presente trabajo, se efectuó mediante el cálculo de Odds Ratios (OR) crudos.

2.4.2. Análisis Multivariado para la Identificación de Patrones Alimentarios

Para la identificación de patrones alimentarios característicos en la población se analizaron los datos sobre frecuencia alimentaria recabados de la manera descrita sobre una muestra de sujetos sanos (n=489) que actuaron como controles, durante el periodo 2006-2011, en el estudio sobre Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba, en el cual se enmarcó el presente trabajo.

El método de identificación de patrones implementado fue un análisis factorial de componentes principales (*principal component factor analysis*) (50, 52). Este análisis examina la matriz de correlaciones entre las variables de consumos alimentarios y busca características subyacentes (o factores) que expliquen la mayor parte de la variabilidad total de dicha matriz. Así, un gran número de variables de origen alimentario son reducidas a un conjunto menor de variables que capturan las principales características dietarias en la población (172). En otras palabras, se intenta encontrar qué alimentos están correlacionados, sugiriendo factores subyacentes (patrones) dentro de la alimentación de la población (172), identificándose así m componentes principales que explican una proporción muy alta de la variabilidad en los datos analizados (151).

Algebraicamente, los factores o combinaciones lineales de los consumos de alimentos, en definitiva, son escalas o nuevas dimensiones, basadas en las correlaciones entre los diversos alimentos considerados en el análisis, según las cuales cada individuo es puntuado con un determinado score (172). Esta estrategia ayudo a valorar el riesgo de ocurrencia de enfermedad, comparando el tercil superior con el tercil inferior del score del factor para cada patrón identificado, en la etapa de estimación de riesgos en el presente trabajo.

El análisis factorial de componentes principales aquí implementado incluyó los consumos de los siguientes 12 grupos de alimentos: cereales (y productos derivados), vegetales amiláceos, frutas y vegetales no amiláceos, lácteos, carnes procesadas, carnes rojas (vacuna y porcina), pescado y pollo, huevos, azúcares y confituras, bebidas azucaradas, vino, grasas y aceites.

Para evaluar la factoración de la matriz de correlación se aplicaron ciertos procedimientos estadísticos, como el test de Esfericidad de Bartlett y el de medidas Kraiser-Meyer-Olkin (KMO) de adecuación muestral (16). El estadístico KMO verifica la existencia y el peso de las correlaciones parciales, mientras que el test de Esfericidad de Bartlett testea la hipótesis nula de que la matriz de correlaciones es igual a la matriz de identidad. Para que el modelo factorial sea adecuado, se aceptan valores del estadístico KMO superiores o iguales a 0,60. Por su parte, un valor $p < 0,05$ para el test de Bartlett indica que los datos producen una matriz de identidad, concluyéndose que el modelo factorial es adecuado para el análisis de los datos (165).

En el análisis propuesto se retuvieron 3 factores (patrones). La estimación de un modelo con 3 factores se definió en base a los siguientes criterios: obtención de autovalor mayor a 1, inspección del *scree plot* e interpretabilidad factorial (50, 52, 16). Adicionalmente, se estimó el modelo factorial para distintos números de factores y se aplicó el criterio de selección de modelos Akaike (AIC) (151) y criterio de información de Bayes (BIC) (168). Se eligió finalmente el modelo donde el AIC y/o BIC resultó mínimo, el de tres factores.

A los fines de facilitar la interpretabilidad de los factores fue aplicada una rotación por método *varimax* a la matriz de cargas factoriales. El criterio *varimax* es de hecho el más utilizado en este tipo de análisis (151).

La denominación de cada factor (patrón) se basó en los grupos de alimentos que resultaron dominantes en el análisis, para lo cual se estableció como criterio la presencia de carga absoluta del factor rotado $\geq 0,60$.

Luego, se calcularon los coeficientes de puntuación o escores para cada factor mediante método de regresión. Estos escores indican el grado en que la dieta de cada sujeto se ajusta a cada uno de los patrones identificados (50). De esta manera, previo al análisis multinivel (descripto a continuación), todos los participantes del estudio caso-control para cáncer colorrectal y tumores de urotelio fueron categorizados en tres estratos: tercil inferior, medio y superior del escore para cada factor, significando baja, media y alta adherencia al patrón (terciles definidos en función de la distribución de los 489 sujetos controles estudiados).

Complementariamente, cada patrón alimentario fue correlacionado con variables nutricionales (nutrientes) y de estilos de vida, usando coeficientes directos (simples) y parciales. Un coeficiente de correlación lineal o simple permite estudiar la dependencia lineal entre dos variables. Este coeficiente asume valores entre 0 y 1, y tiene la propiedad de tomar valor absoluto igual a 1 si existe una relación lineal exacta entre las variables. Por otra parte, la dependencia indirecta entre dos variables controlando el efecto de otras se mide por el coeficiente de correlación parcial. De hecho, un coeficiente de correlación parcial entre dos variables, (x_1, x_2) , dadas las variables (x_3, \dots, x_p) , se define como el coeficiente de correlación entre x_1 y x_2 cuando se eliminan de estas dos variables los efectos de las variables (x_3, \dots, x_p) (151). Se evaluó así si existe una dependencia lineal, directa e indirecta, entre cada patrón y distintos nutrientes o variables de estilos de vida.

2.4.3. Estimación de riesgos: Enfoque de Modelación

A fin de, comparar, de manera confiable, las relaciones entre los patrones alimentarios y la ocurrencia de cáncer colorrectal y de urotelio en la Provincia de Córdoba se abordó la construcción de modelos estadísticos específicos de naturaleza multinivel (168). Estos modelos respondieron a los estudio caso-control descriptos (esto es, muestreos no aleatorios simples) e incorporaron niveles jerárquicos de variabilidad.

El enfoque de modelos multinivel o jerárquicos, también denominados *modelos de efectos mixtos*, *modelos de coeficientes aleatorios* o *modelos lineales mixtos generalizados para variables latentes (GLLMM)* (170), es un enfoque analítico apropiado para datos con

fuentes anidadas de variabilidad, es decir, unidades de un nivel inferior o microunidades (por ejemplo, individuos) integradas en unidades de un nivel superior o macrounidades (por ejemplo, grupos). Por lo tanto, recurre a métodos estadísticos que permiten incluir varios niveles de determinantes en un mismo modelo (42).

En este estudio se propusieron modelos GLLAMM a dos niveles, considerando dos jerarquías en las fuentes que incorporan error en el modelo. Se parte por ende de la idea de que los datos tienen una estructura en dos niveles, con sujetos (nivel 1, j) anidados dentro de una dimensión familiar o poblacional (nivel 2, i), cuya probabilidad de padecer cáncer estaría asociada, por ende, a diferentes características de orden familiar o poblacional (Figura 1).

A)

B)

Figura 1. Representación gráfica de la estructura jerárquica de los datos en dos niveles (nivel individual j , nivel de grupos i), para los estudios caso-control sobre cáncer colorrectal (A) y tumores de urotelio (B), según modelación multinivel.

Esto implica manejar dos tipos de covariables: las “entre grupos”, cuyo valor puede variar de grupo a grupo pero es el mismo para todas las unidades de un mismo grupo, y las “intragrupo”, cuyos valores pueden variar entre las unidades del mismo grupo (73). De hecho, una idea subyacente en los modelos multinivel es la de descomposición de la variabilidad total de las respuestas en componentes de la varianza, específicamente en la varianza entre grupos o *clusters* y la varianza intra-grupo. Esto implica la especificación de un modelo que incluya un intercepto aleatorio para el nivel de *clusters* (168).

Así, el modelo general propuesto en este estudio tiene como predictor lineal al:

$$\text{logit}[E(y_{ij})] = \beta_1 + \beta_2 x_{2ij} + \dots + \beta_p x_{pij} + \zeta_j$$

con y_{ij} como el *outcome* (presencia de cáncer colorrectal ó tumores de urotelio, 0 ausencia, 1 presencia) para el sujeto i en el *cluster* j (grupos con o sin antecedentes familiares de la enfermedad para cáncer colorrectal; grupos residentes en área urbana ó rural para tumores de urotelio), x_{2ij} a x_{pij} son las p covariables incluidas, y ζ_j es el intercepto aleatorio para cada *cluster*.

La Figura 2 ilustra los modelos teóricos propuestos (diagramas) para cáncer colorrectal y tumores de urotelio.

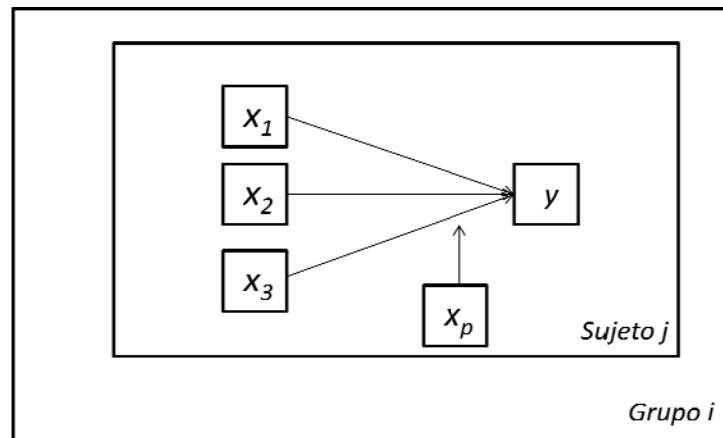


Figura 2. Diagrama con los efectos directos de los patrones alimentarios (x_1 ; x_2 ; x_3) sobre la ocurrencia de cáncer (y) -colorrectal ó urotelial- ajustados por las variables seleccionadas (x_p), para el sujeto j en el grupo i . Los grupos (i) representan los antecedentes familiares de cáncer (si/no) en el modelo propuesto para cáncer colorrectal (modelo A), y la residencia urbano-rural para tumores de urotelio (modelo B). Las covariables x_p incluyen el IMC, el trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos y el NSE en el modelo A, y el hábito de fumar, el trabajo en industria y el nivel de exposición a As en agua de bebida en el modelo B.

Como se ilustra, la relación entre patrones alimentarios (exposición) y el riesgo de padecer cáncer (colorrectal o urotelial) en individuos adultos que residen en Córdoba fue entonces estimada, estableciendo como respuesta (*outcome*) una variable categórica (1, si es un caso –enfermo-, 0, si es control –sano), la cual estaría condicionada a la presencia de las covariables individuales (los patrones alimentarios y otras características del individuo de interés) y la variable *cluster* (de anidamiento) establecida en cada situación de estudio.

Para la estimación de riesgos en el estudio de respuestas binarias (dos posibles resultados de la variable respuesta: con o sin la enfermedad) tradicionalmente se utilizan los modelos de regresión logística (22). En particular, la regresión logística multinivel considera que la probabilidad individual de ocurrencia de un fenómeno es

estadísticamente dependiente tanto de ciertas variables a nivel individual como de variables contextuales (en este caso, características de orden familiar o poblacional) de los sujetos (117).

Específicamente en este estudio, se construyó un modelo de regresión logística a dos niveles para cada tipo de cáncer estudiado. Así, se investigó si existe agregación familiar o poblacional significativa, y se estimó la medida en que las diferencias de nivel familiar o contextual se explican por las características individuales (patrones alimentarios y covariables seleccionadas). Desde este enfoque multinivel, los *odds ratios* (OR) para los cánceres de interés fueron estimados para los terciles de los escores correspondientes a cada patrón alimentario identificado y las covariables especificadas: el IMC (variable continua, considerado como coeficiente aleatorio), nivel socioeconómico (bajo, medio ó alto) y trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos en cáncer colorrectal, y hábito de fumar (fumar o haber fumado por 30 años o más), trabajo en industria y nivel de exposición a arsénico en agua de bebida (baja, media o alta según departamento de residencia (76, 162) en tumores de urotelio.

Se utilizó el test AIC (*Akaike Information Criterion*) (4) para la selección del modelo más apropiado (de mejor ajuste estadístico).

Por otra parte, fue cuantificada la heterogeneidad entre sujetos mediante el coeficiente de correlación intraclase (*intracluster correlation, ICC*) del *outcome* (ocurrencia de cáncer) dado las covariables, estimado mediante el método de variables latentes (117), como sigue:

$$ICC = \frac{\psi}{\psi + \pi^2/3}$$

donde ψ es la varianza de la variable *cluster* (168). Así, cuanto mayor es el valor estimado para la correlación intraclase, mayor es la heterogeneidad dentro de los grupos (variabilidad intra-cluster).

También la heterogeneidad residual entre los distintos agrupamientos o *cluster*, en términos de *odds ratios*, fue calculada mediante el *odds ratio* mediano (*median odds ratio, MOR*) (117,168) a partir de la siguiente ecuación:

$$MOR = \exp\left(\sqrt{2\psi^2} \phi^{-1}(0.75)\right)$$

donde $\phi^{-1}(0,75)$ es el percentil 75 de la distribución normal con media 0 y varianza 1.

De hecho, el MOR cuantifica la heterogeneidad a nivel de *cluster* en términos de *odds ratios* (99), lo cual facilita su interpretación.

Todos los análisis estadísticos descriptos se realizaron con el *software* estadístico STATA, version 11 (186).

2.4.4. Otros análisis complementarios

En el campo de la epidemiología ambiental del cáncer, tópico en el cual se incluye el presente trabajo de investigación, se ha reconocido que la medición de la incidencia y la mortalidad del cáncer constituyen dos estadísticas centrales en la cuantificación de la carga de esta enfermedad en una población, en términos de su ocurrencia y resultados (153, 211). En consecuencia, de manera complementaria a la estimación de riesgos, se describió la distribución espacial de las tasas de incidencia de cáncer colorrectal y de vejiga en Córdoba (año 2007), y las tendencias de mortalidad por estas patologías, a los fines de alcanzar una caracterización más acabada del objeto de estudio (el cáncer) en el ámbito provincial, enriqueciendo de este modo su marco de referencia.

En el marco del proyecto sobre Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba (39) y tomando como fuente la información la brindada por el Registro Provincial de Tumores de la provincia para el año 2007, se estimaron las tasas de incidencia ajustadas por edad y estandarizadas (población mundial de referencia) para cáncer colorrectal y de vejiga, en ese año y para cada departamento de la provincia de Córdoba, por método directo (150). Estas, fueron luego incorporadas a un Sistema de Información Geográfica (SIG) para la construcción de mapas de incidencia, empleando el programa SIG Spring 4.1 (INIE, Brasil, de libre acceso). El gradiente de intensidad del sombreado en estos mapas indica que las regiones más oscuras presentan mayores tasas. La escala del gradiente representa las tasas según quintiles de la distribución.

En cuanto a la mortalidad por los cánceres de interés, con fines descriptivo-analíticos se calcularon, en primera instancia, las tasas de mortalidad estandarizadas por la población mundial de referencia (método directo) y ajustadas por edad (TME) para la Provincia de Córdoba, en base a los datos de defunción provistos por la Dirección de

Estadísticas del Ministerio de Salud de la provincia, y a proyecciones poblacionales, estimadas por interpolación lineal de la información censal publicada por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC).

Las tasas de mortalidad estimadas para cáncer colorrectal (CIE-10 C18-20) y de vejiga (CIE-10 67) fueron modeladas, primeramente, mediante un *análisis de regresión joinpoint* (140, 167) para el periodo 1986-2006. Este enfoque permite detectar el número y ubicaciones de los puntos en el tiempo en que la tendencia cambia significativamente.

Posteriormente, los efectos de edad, la cohorte de nacimiento y periodo de defunción sobre las tendencias observadas se indagaron mediante los denominados *modelos edad-periodo-cohorte* (30, 31). Esta metodología fue propuesta dado que permite la estimación de los mencionados efectos, brindando información valiosa de la posible influencia, sobre la evolución de las tasas, del envejecimiento poblacional (efecto edad), los cambios en los protocolos de diagnóstico y tratamiento del cáncer en la población general (efecto período), y otros factores asociados a exposición generacional a carcinógenos (efecto cohorte). Asumiendo que el número de muertes se distribuye como una variable *Poisson* (26, 31), se ajustó un modelo log-lineal secuencial (27), fijando primero efectos de edad-cohorte y luego, usando los valores estimados como variable *offset* (sin parámetros a estimar), un modelo con efecto periodo.

A los fines de describir particularmente las tendencias de mortalidad para el cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba (periodo 1986-2006), fueron calculadas las TME globales (en todos los grupos de edad) y truncadas (35-64 años de edad). Siguiendo las metodologías mencionadas anteriormente (análisis joinpoint y edad-periodo-cohorte), se calculó el porcentaje de cambio anual (PCA) en las mismas, y se indagó acerca del efecto de la edad (definiendo para ello 15 grupos quinquenales de edad), periodo (1986-90, 1991-95, 1996-00 or 2001-06) y cohorte de nacimiento (18 cohortes) (161).

En relación a la mortalidad por tumores de urotelio, se pretendió además estimar el efecto de la exposición a As (y su interacción con el sexo), controlando por el hábito de fumar y la variabilidad espacio-temporal de las tasas, mediante la estrategia de modelación multinivel (162).

Las TME para cáncer de vejiga (CIE-10 67) según la población mundial de referencia (grupos quinquenales de edad), fueron calculadas (por 100000 habitantes) para la población adulta de la Provincia de Córdoba (mayores de 35 años) y para cada uno de los 26 departamentos que la componen.

Debido a la ausencia de datos locales sobre el hábito de fumar para los años estudiados, se utilizó como indicador indirecto la TME por cáncer de pulmón (CIE-10 33-34), para cada departamento provincial y año (17, 53). Cada departamento de la provincia fue asignado a una de las tres categorías de exposición a As (baja, media y alta), siguiendo los criterios de clasificación antes descriptos.

Así, en primer lugar, se estimó el PCA en las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga y se realizó un análisis edad-periodo-cohorte, considerando 11 grupos quinquenales de edad (de 35-39 a 85 y más) y cuatro periodos (1986-1990, 1991-1995, 1996-2000 y 2001-2006). Las cohortes de nacimiento fueron 13, de 10 años cada una (superpuestas, por ende, en 5 años) e identificadas por el año central de nacimiento (desde 1901 a 1966). En una segunda etapa, se investigó la asociación del efecto del sexo, el hábito de fumar y la exposición a As con la mortalidad por cáncer de vejiga empleando modelos multilevel (182), con el fin de incorporar la heterogeneidad temporal y espacial, en el comportamiento de las tasas. Debido a la estructura longitudinal de las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga, anidada en departamentos, se definió un modelo *Poisson* con dos niveles, usando interceptos aleatorios y considerando como nivel 1 al año calendario de muerte i , y como nivel 2 al área geográfica j (departamento). Así, la TME (y_{ij}) se relacionó con tres covariables: sexo (x_{1ij}), exposición a As en agua (x_{2j}) y hábito de fumar (x_{3ij}), medido este último indirectamente a través de la TME por cáncer de pulmón (variable en el tiempo y por departamento). En el modelo se incluyó además un término de interacción entre sexo y exposición a As. La contribución de cada variable fue valorada mediante el test cociente de verosimilitud (LLR, *Log-likelihood Ratio Test*) (27), en base al cual se seleccionó el modelo apropiado.

Para el ajuste de modelos fueron empleados los *softwares* estadísticos Joinpoint Regression Program v.3.2.0 (National Cancer Institute, US, 2008) (140) y Stata 11.0 (Statacorp LP. College Station, TX: USA, 1990) (186).

Capítulo 3. RESULTADOS

Tras la implementación de la metodología antes descrita, se presentan los resultados de esta tesis, organizados en los siguientes ejes:

3.1. Distribución espacial de la incidencia de cáncer colorrectal y de vejiga, Provincia de Córdoba, 2007

3.2. Identificación de Patrones Alimentarios

3.3. Estudio caso-control para cáncer colorrectal

3.4. Estudio caso-control para tumores de urotelio

3.5. Tendencias en la mortalidad por cáncer colorrectal en Córdoba, Argentina (1986-2006)

3.6. Tendencia en la mortalidad por cáncer de vejiga en Córdoba, Argentina (1986-2006)

3.1. Distribución espacial de la incidencia de cáncer colorrectal y de vejiga, Provincia de Córdoba, 2007

Se presenta a continuación la distribución por departamentos de las tasas de incidencia estandarizadas (población mundial de referencia) y ajustadas por edad, por 100000 habitantes, para cáncer colorrectal y de vejiga, según sexo, en la Provincia de Córdoba, año 2007 (Figura 3).

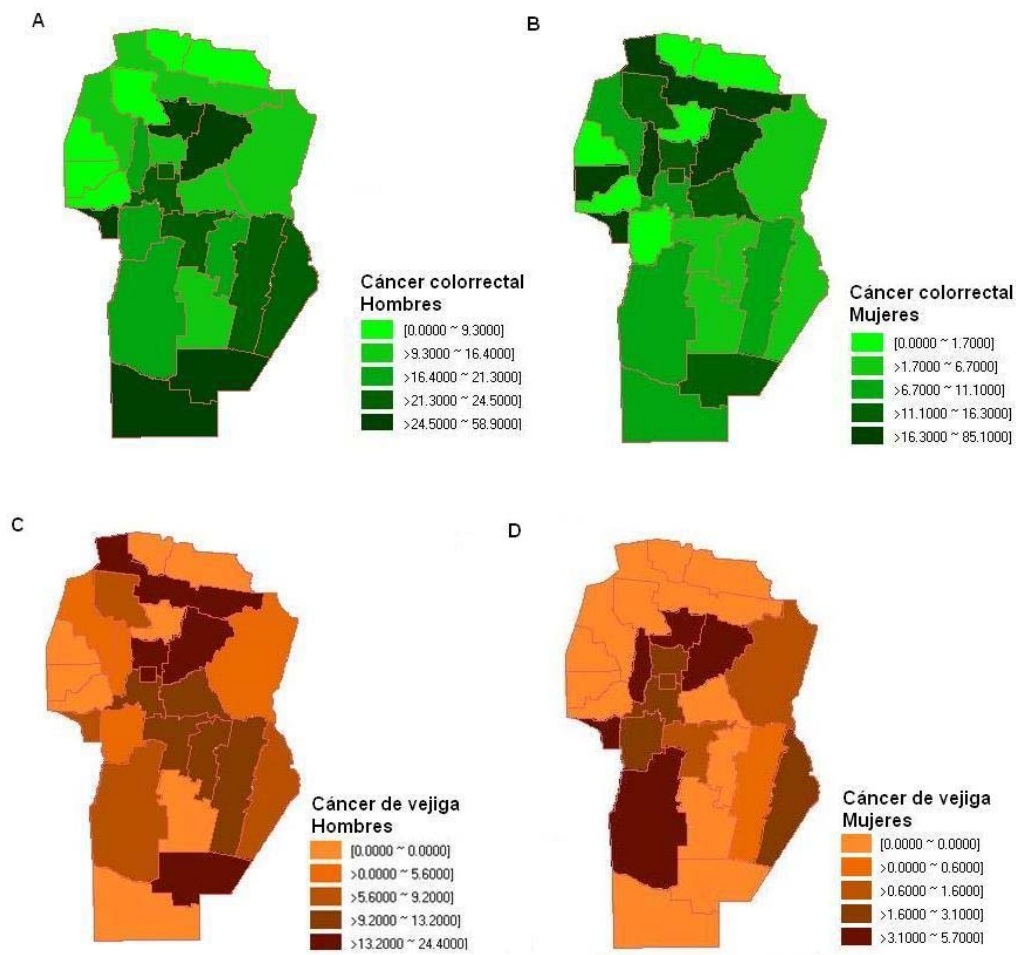


Figura 3. Mapeo de la distribución de tasas de incidencia estandarizadas (población mundial de referencia, por 100000 habitantes) por cáncer colorrectal (arriba) y de vejiga (abajo) según departamentos, Provincia de Córdoba, Argentina, año 2007: (A) y (C) hombres; (B) y (D) mujeres.

Las tasas de incidencia estandarizadas para la provincia de Córdoba fueron diferentes según sexo. En cáncer colorrectal, los valores provinciales estimados para estas tasas, en el mencionado año, fueron de 22,3 y 11,2 (por 100000 habitantes) en hombres y

mujeres, respectivamente ($p=0,0817$), en tanto en cáncer de vejiga se estimó una tasas de de 11,1 (hombres) y 2,0 (mujeres) ($p=0,0225$).

Respecto de la distribución espacial del cáncer colorrectal según sexo, se observa que los departamentos de Río Primero, Córdoba (capital), San Javier y Presidente Roque Saenz Peña registraron tasas en el quintil superior en ambos grupos (masculino y femenino). El resto de los departamentos mostraron en cambio, diferencias según sexo. En hombres se destaca un gradiente, ascendente, en dirección noroeste-sureste, mientras que las mujeres presentaron tasas elevadas principalmente en los departamentos de la región centro-norte y centro-oeste provincial (Figura 3, A y B).

En cuanto al cáncer de vejiga en hombres, los resultados muestran una distribución más concentrada en los departamentos del centro de la provincia, y en Tulumba (al norte), Unión y Presidente Roque Saenz Peña (al sur-este). Si comparamos el mapa de la población masculina con el correspondiente a la población femenina, se puede distinguir, en algunos departamentos, un gradiente de colores opuesto (y por ende una intensidad inversa en las tasas departamentales), especialmente al centro-este y norte provincial. En mujeres, las mayores tasas de incidencia de cáncer de vejiga se registraron en los departamentos de Punilla, Totoral, Río Primero, San Javier, Río Cuarto y Marcos Juárez (Figura 3, C y D).

Por otra parte, como era esperado, las incidencias en el departamento Capital se ubican en los quintiles superiores de la distribución, en ambos sexos y en los dos cánceres estudiados.

3.2. Identificación de Patrones Alimentarios

La Tabla 1 presenta la factoración de la matriz de correlación de los consumos de grupos de alimentos considerados en el análisis factorial de componentes principales. Se observan resultados satisfactorios, tanto para el test de esfericidad de Bartlett ($p<0,0001$) como para las medidas KMO de adecuación muestral (KMO general de 0,75). Esto indica que el análisis, como fue propuesto, se justifica en virtud de las características de la muestra.

Tabla 1. Factoración de la matriz de correlación de los grupos de alimentos originales: Test de esfericidad de Bartlett y medidas Kraisser-Meyer-Olkin (KMO) de adecuación muestral. Estudio Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba, 2006-2011.

Test de esfericidad de Bartlett: Valor chi-cuadrado= 584,7 (P < 0,001)	
Medidas KMO de adecuación muestral:*	
<i>General:</i>	
0,75	
<i>Individual:</i>	
0 - 0,49	-
0,50-0,59	Bebidas azucaradas, lácteos
0,60-0,69	Vino, frutas y vegetales no amiláceos
0,70-0,79	Vegetales amiláceos, azúcares y confituras, carnes procesadas, carnes rojas, pescado y pollo.
0,80-0,89	Cereales, grasas y aceites, huevos

* Las medidas de adecuación muestral (general e individuales) toman valores entre 0 y 1. Valores pequeños indican que en general las variables tienen muy poco en común como para justificar un análisis factorial.

La matriz de cargas factoriales para los tres factores retenidos, es decir, las tres dimensiones de trabajo, se muestran en la Tabla 2. Estos factores explicaron el 46% de la variabilidad total del conjunto de datos original sobre los consumos de los grupos de alimentos. Como se observa, el primer factor se caracterizó por mayores cargas para los grupos carnes rojas, vino y vegetales amiláceos; este último representando fundamentalmente la ingesta de papa, por lo cual se denominó a este patrón alimentario “Patrón del Cono-Sur”. El factor 2 obtuvo la mayor carga factorial en el grupo bebidas azucaradas, por lo que se le asignó el nombre “Patrón Bebidas Azucaradas”. Finalmente, el tercer patrón, se definió como “Patrón Prudente”, dado que presentó como grupos dominantes las frutas y vegetales no amiláceos, junto a los lácteos, grupos en general asociados con hábitos saludables en la bibliografía.

Tabla 2. Matriz de cargas factoriales (rotada) para los principales patrones alimentarios identificados a partir del análisis factorial de componentes principales (n= 489 sujetos controles). Estudio Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba, 2006-2011.

Grupos de alimentos	Patrón Cono Sur	Patrón Bebidas azucaradas	Patrón Prudente
	<i>Carnes rojas, vino y papa</i>	<i>Bebidas azucaradas</i>	<i>Frutas/Vegetales no amiláceos y Lácteos</i>
Lácteos	-0,06	-0,03	0,68
Huevos	0,48	-0,03	0,27
Carnes rojas	0,72	0,10	0,04
Carnes procesadas	0,58	0,25	-0,09
Pescado y pollo	0,11	0,33	0,36
Frutas y vegetales no amiláceos	0,05	-0,04	0,75
Vegetales amiláceos	0,61	0,15	0,24
Cereales	0,29	0,41	0,15
Grasas y aceites	0,51	0,34	0,30
Azúcares y confituras	0,24	0,58	0,15
Bebidas azucaradas	-0,07	0,79	-0,14
Vino	0,68	-0,37	-0,21
<i>Proporción de la variabilidad explicada (%)</i>	19,47	13,13	12,43
<i>Variabilidad explicada acumulada (%)</i>	19,47	32,6	46,03

NOTA: La magnitud de cada carga mide la importancia del correspondiente grupo de alimento en el factor. Cargas $\geq 0,60$ definen los grupos dominantes para cada factor (resaltados en negro en la tabla).

El análisis de correlación entre los patrones alimentarios y las variables seleccionadas se presenta en Tabla 3. Existió fuerte correlación (estimación del coeficiente de correlación simple superior a 0,40) positiva entre el *Patrón Cono Sur* y el valor energético total (VET), ingesta de proteínas, grasas y etanol. En el *Patrón Bebidas Azucaradas*, esto también se observó respecto a los consumos de carbohidratos, mientras que el *Patrón Prudente* se correlacionó positivamente con las ingestas de vitamina A y de fibra alimentaria total. El análisis de estructura de correlación (directa y parcial) entre los consumos de los nutrientes y los patrones identificados, confirmaron, en términos generales, que la definición de los mismos es satisfactoria, esto es, sus nombres responden directamente a su constitución en términos de la ingesta.

Tabla 3. Correlaciones simples y parciales entre los consumos de nutrientes seleccionadas y patrones alimentarios. Estudio Epidemiología Ambiental del Cáncer en Córdoba, 2006-2011.

Variable	Correlaciones Simples			Correlaciones Parciales		
	<i>Patrón Cono Sur</i>	<i>Patrón Bebidas Azucaradas</i>	<i>Patrón Prudente</i>	<i>Patrón Cono Sur</i>	<i>Patrón Bebidas Azucaradas</i>	<i>Patrón Prudente</i>
Edad (años)	0,09	-0,19*	0,06	0,08	-0,04	0,10
IMC	0,16*	-0,04	-0,001	0,01	-0,02	-0,05
Años de fumar	0,26*	-0,11*	-0,13*	0,03	-0,07	-0,06
Cigarrillos/día	0,23*	-0,04	-0,08	0,08	0,07	-0,05
VET	0,59*	0,36*	0,20*	-0,01	0,07	-0,06
Proteínas	0,50*	0,26*	0,31*	0,01	-0,06	0,13*
Carbohidratos	0,33*	0,51*	0,23*	0,02	-0,01	0,04
Lípidos	0,61*	0,25*	0,17*	0,05	-0,06	0,05
Vitamina A	0,08	-0,01	0,42*	0,06	-0,06	0,19*
Vitamina C	0,08	0,33*	0,28*	-0,19*	0,24*	0,05
Vitamina E	0,37*	0,07	0,20*	0,10*	-0,04	0,04
Fibra Total	0,16*	0,12*	0,54*	-0,06	-0,31*	0,31*
Etanol	0,46*	-0,31*	-0,20*	0,08	-0,16*	0,01

*Significativo a un nivel $\alpha=0,05$.

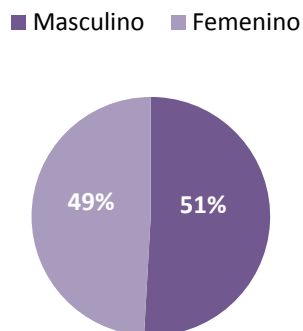
Es decir que, la población estudiada se caracteriza por, básicamente, tres patrones alimentarios, siendo el principal aquel relacionado con la ingesta de carnes rojas, papas y vino, denominado como *Patrón Cono Sur*. El segundo y tercer patrón emergente como característico en esta población fue el *Patrón Bebidas Azucaradas* y el *Patrón Prudente*, caracterizados por presentar como grupos dominantes a las bebidas azucaradas, y a las frutas y vegetales no amiláceos, más los lácteos, respectivamente.

3.3. Estudio caso-control para cáncer colorrectal

Se presenta, en primer lugar, los resultados del análisis exploratorio de la información muestral (n=228) correspondiente al estudio caso-control para cáncer colorrectal (Provincia de Córdoba, 2006-2011).

La Figura 4 muestra que la distribución del total de sujetos encuestados según sexo fue homogénea. La edad promedio, en cambio, fue mayor en hombres que en mujeres (67,7 \pm 11 años y 59,8 \pm 16 años, respectivamente) (Tabla 4). En la distribución de los sujetos por grupos de edad (ambos sexos) se destaca una proporción considerable de sujetos menores de 65 años, aunque con mayor frecuencia relativa en las edades de 75 a 85 años (Figura 4).

A)



B)

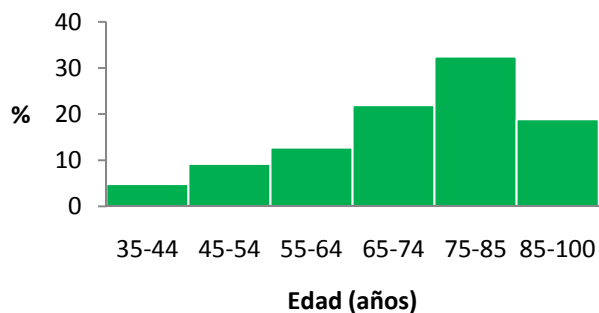
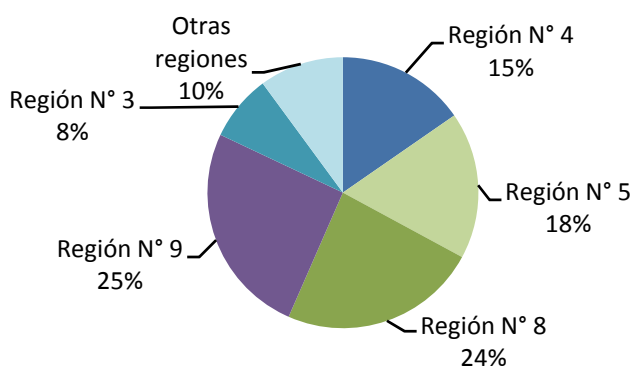


Figura 4. Distribución según sexo (A) y edad (B) del total de sujetos participantes del estudio caso-control para cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Tabla 4. Edad media (\pm desviación estándar) según sexo del total de sujetos participantes del estudio caso-control para cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

	n	Edad media (\pm DS)
Masculino	116	67,7 (\pm 11,3)
Femenino	112	59,8 (\pm 16,2)

Con respecto al lugar de procedencia (Figura 5), los sujetos se concentraron principalmente, en las siguientes áreas geográficas de la Provincia de Córdoba: región sanitaria N°8, 9 y 5 (con cabecera en la ciudad de Santa Rosa de Calamuchita, Córdoba capital y Villa María, respectivamente).



Ciudades cabecera: Jesús María (Región 3), Santa Rosa de Río I (Región 4), Villa María (Región 5), Santa Rosa de Calamuchita (Región 8), Córdoba capital (Región 9).

Figura 5. Distribución según región sanitarias de procedencia del total de los sujetos participantes del estudio caso-control para cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

La Tabla 5 muestra la distribución de los sujetos casos y controles en relación a sus características socioeconómicas, factores ambientales o familiares de riesgo, y a otros asociados a estilos de vida.

Tabla 5. Distribución de sujetos casos y controles según variables seleccionadas. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Características	Controles (n=153) Sujetos (%)	Casos (n=75) Sujetos (%)
Características socioeconómicas †		
<i>Nivel socioeconómico</i>		
<i>Bajo</i>	76 (49,67)	45 (60,00)
<i>Medio</i>	38 (24,84)	19 (25,33)
<i>Alto</i>	39 (25,49)	11 (14,67)
<i>Cobertura de salud</i>		
<i>Posee</i>	134 (87,58)*	54 (72,00)*
<i>No posee</i>	19 (12,42)*	21 (28,00)*
<i>Nivel de instrucción</i>		
<i>Sin instrucción o primario incompleto</i>	30 (19,61)	19 (25,33)
<i>Primario completo</i>	71 (46,41)	35 (46,67)
<i>Secundario completo</i>	27 (17,65)	12 (16,00)
<i>Terciario o Universitario</i>	25 (16,34)	9 (12,00)
<i>Estado civil</i>		
<i>Soltero</i>	14 (9,15)	5 (6,67)
<i>Casado</i>	95 (62,09)	49 (65,33)
<i>Divorciado</i>	8 (5,23)	5 (6,67)
<i>Viudo</i>	36 (23,53)	16 (21,33)
Factores ambientales o familiares de riesgo †		
<i>Situación ocupacional</i>		
<i>Sin riesgo ocupacional</i>	140 (91,50)	62 (82,67)
<i>Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos§</i>	13 (8,50)	13 (17,33)
<i>Consumo de agua de pozo</i>		
<i>No</i>	68 (44,44)	27 (36,00)
<i>Si</i>	85 (55,56)	48 (64,00)
<i>Antecedentes familiares de CCR</i>		
<i>No presenta</i>	147 (96,08)*	66 (88,00)*
<i>Presenta</i>	6 (3,92)*	9 (12,00)*
<i>Localidad de residencia</i>		
<i>Rural</i>	16 (10,46)	8 (10,67)
<i>Urbano‡</i>	137 (89,54)	67 (89,33)

Estilos de vida †			
<i>Obesidad</i>	<i>No</i>	116 (75,82)	55 (73,33)
	<i>Si</i>	37 (24,18)	20 (26,67)
<i>Actividad física</i>	<i>No sedentario</i>	76 (49,67)	40 (53,33)
	<i>Sedentario</i>	77 (50,33)	35 (46,67)
<i>Hábito de fumar</i>	<i>No fumador</i>	54 (35,29)	37 (49,33)
	<i>Fumador</i>	99 (64,91)	38 (50,67)
<i>Consumo de alcohol</i>	<i>Consumo medio de etanol <30g/día</i>	119 (77,78)	58 (77,33)
	<i>Consumo medio de etanol ≥30g/día</i>	34 (22,22)	17 (22,67)
<i>Consumo habitual de AINEs</i>	<i>Si</i>	50 (32,68)	24 (32,00)
	<i>No</i>	103 (67,32)	51 (68,00)
<i>Consumo habitual de edulcorantes artificiales</i>	<i>No</i>	102 (66,67)	58 (77,33)
	<i>Si</i>	51 (33,33)	17 (22,67)

CCR, cáncer colorectal; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; † Comparación de proporciones (Aproximación Normal) entre casos y controles; *Significativo a un nivel $\alpha=0,05$.

§ Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos durante 10 años o más. ‡ Localidad con 10000 o más habitantes.

En cuanto a las condiciones socioeconómicas se observó que el grupo de personas con la enfermedad presentó un mayor porcentaje ($p=0,007$) de sujetos sin cobertura de salud respecto al grupo de individuos sanos (28% vs 12,4% en el grupo control). En tanto, entre los sujetos sanos se encontró una mayor proporción ($p=0,09$) de personas en el nivel socioeconómico alto. La distribución de ambos grupos según el nivel de instrucción y estado civil, no mostró diferencias estadísticamente significativas.

En relación a los factores ambientales, familiares y personales (estilos de vida) se destaca que los sujetos con la enfermedad mostraron una frecuencia relativa superior ($p=0,04$) que los controles respecto a la presencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal (12% vs 3,9%). Por otra parte, el trabajo en industria con exposición a contaminantes químicos, fue también superior en el grupo casos ($p=0,08$), mientras que el hábito de fumar fue reportado con mayor frecuencia ($p=0,06$) en el grupo controles. El

resto de las variables estudiadas no mostraron diferencias significativas en la distribución porcentual de los dos grupos estudiados, casos y controles (Tabla 5).

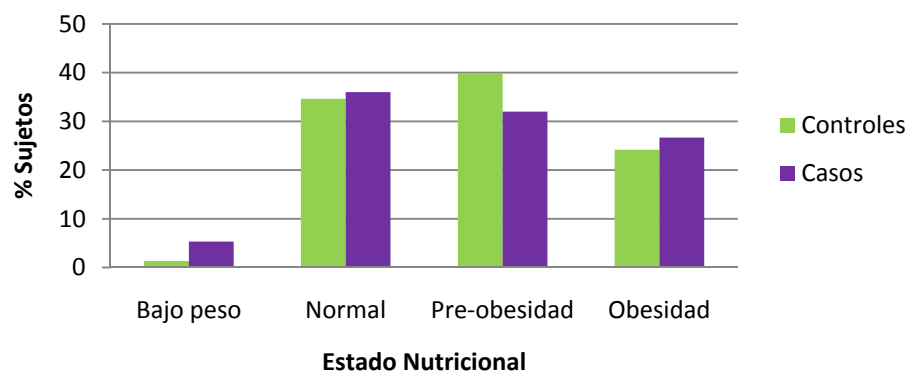
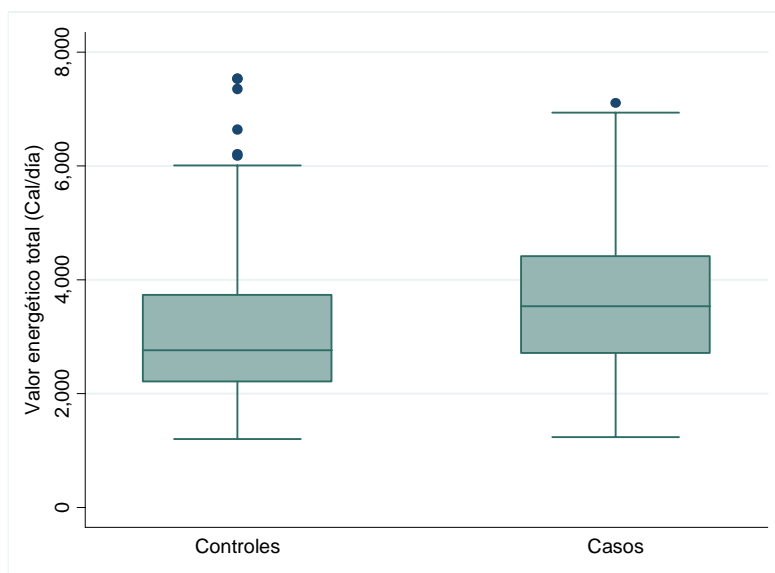


Figura 6. Estado nutricional en sujetos casos y controles participantes del estudio caso-control para cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Respecto al estado nutricional, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 6).

La Figura 7 ilustra la ingesta calórica (A) y de macronutrientes (B), respectivamente, para los sujetos controles (a la derecha) y casos (a la izquierda) mediante gráficos tipo Box-plot. Del análisis comparativo de los mismos se observa que los individuos con cáncer colorrectal obtuvieron una ingesta calórica diaria mediana superior a los controles, encontrándose además un límite superior más alto en las ingesta por ellos reportadas (Figura 7, A). Lo mismo se observó en cuanto a la ingesta de carbohidratos (Figura 7, B).

A)



B)

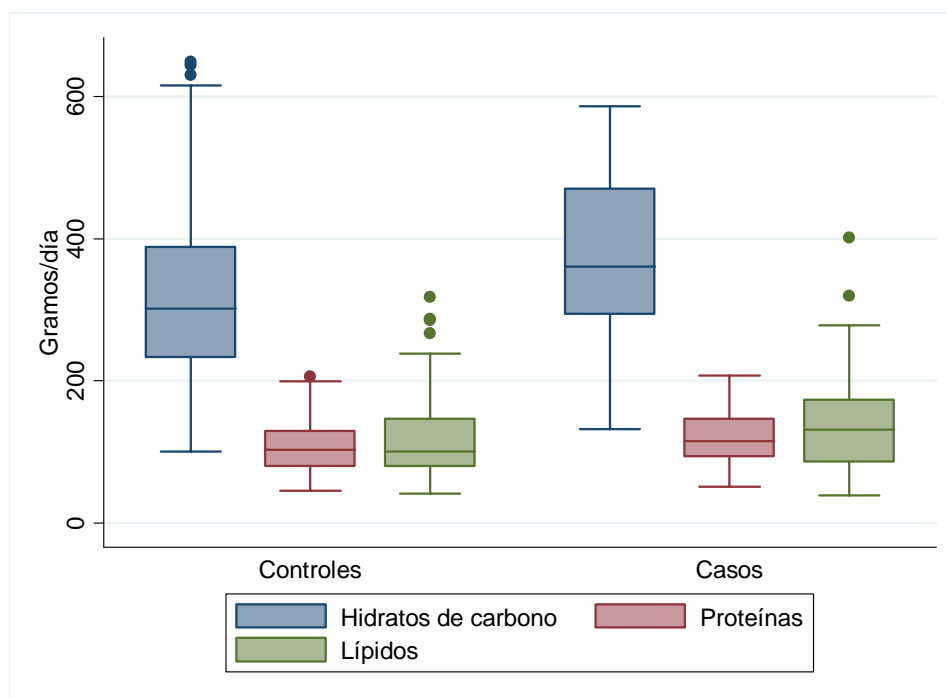


Figura 7. Box-plot de ingesta calórica (Cal/día) (A) y de macronutrientes (g/día) (B) para el grupo de sujetos casos (derecha) y controles (izquierda). Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

La Tabla 6 describe las medias y desviaciones estándar de las ingestas diarias de Calorías, macro y micronutrientes, en los dos grupos estudiados. Se observa que el valor medio de energía fue mayor ($p=0,001$) en casos que en controles. En efecto, en el grupo de los sujetos con cáncer colorrectal se estimó un valor energético medio que superó en más de 600 Cal/día al valor estimado para los sujetos controles.

Tabla 6. Ingesta diaria (media \pm desvío estándar, DS) energética, de macro y micronutrientes en 75 casos de cáncer colorrectal y 153 controles. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

	Controles		Casos	
	Media	DS	Media	DS
VET †				
Cal/día	3112,91*	1266,55	3661,34*	1322,67
Macronutrientes † (g/día)				
Hidratos de carbono	351,22*	158,82	418,58*	172,28
Proteínas	112,80*	40,32	127,53*	42,87
Lípidos	123,47*	61,47	146,75*	69,62
Micronutrientes † (g, mg ó mcg /día)				
Hierro(mg)	21,62*	8,56	23,91*	9,19
Calcio (mg)	897,51	469,50	863,92	467,14
Fósforo(mg)	1584,79	556,05	1707,45	581,85
Vitamina A (mcg)	2382,65	1781,75	2055,42	1499,63
Vitamina C (mg)	235,49	156,80	240,44	206,97
Vitamina E(mg)	9,32	5,06	9,52	4,18
Selenio (mcg)	126,42*	59,69	145,39*	71,42
Zinc (g)	12,43*	5,35	14,03*	4,85
Etanol (g)	20,38	41,38	21,95	35,64
Fibra alimentaria total (g)	20,55	8,10	22,25	9,88
Ac. Grasos saturados (g)	50,74*	27,14	60,83*	31,06
Ac. Grasos insaturados (g)	64,48*	32,44	76,91*	37,47

DS, desvío estándar; VET, valor energético total; † Comparación de medias entre casos y controles mediante prueba de hipótesis T de Student; *Significativo a un nivel $\alpha= 0,05$.

En lo que respecta al consumo de macronutrientes, los hidratos de carbono, en concordancia con lo mencionado anteriormente (Figura 7), mostraron un valor medio superior ($p=0,004$) en los sujetos enfermos (ingesta media de $418,5 \pm 172,3$ g/día en casos) en relación a los sujetos sanos (ingesta media de 351 ± 159 g/día en controles). Las diferencias en las ingestas de lípidos y proteínas, en cambio, fueron menores entre ambos

grupos, aunque también se registraron valores superiores ($p=0,005$ y $0,006$, respectivamente) en el grupo casos (Tabla 6).

En relación a la ingesta media de micronutrientes, y específicamente, de minerales, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo promedio de selenio ($p=0,04$) y zinc ($p=0,03$), y se estimó una ingesta media de fósforo superior ($p=0,06$) en los sujetos enfermos. Se observó además un mayor consumo medio ($p=0,08$) de vitamina A por parte del grupo de individuos sanos.

El consumo de etanol no mostró diferencias significativas entre casos y controles. La ingesta media de ácidos grasos saturados e insaturados, en cambio, fue mayor ($p=0,006$ y $0,005$, respectivamente) en casos que en controles.

La Figura 8 ilustra dos esquemas de asociación, correspondientes a casos y controles, los cuales conforman diagramas angulares diferentes. Esto se percibe en los diferentes ángulos (geométricos) que los segmentos (líneas) o poligonales forman como medida de asociación entre los alimentos. Dicho en otras palabras, estos dos esquemas muestran que la estructura de asociación entre los consumos es, en principio, diferente en casos respecto a controles.

En el análisis por grupos de alimentos (Tabla 7) se destaca que los sujetos con cáncer colorrectal presentaron, respecto de los controles, una mayor ingesta media de cereales y vegetales amiláceos ($p=0,001$), carnes y huevos ($p=0,005$), azúcares y confituras ($p=0,04$) y alimentos grasos y aceites ($p=0,08$). Los grupos de legumbres y lácteos, en cambio, mostraron ingestas medias superiores ($p=0,04$ y $0,02$, respectivamente) en el grupo de individuos sanos.

Se destaca que las frutas secas y las legumbres presentaron valores casi nulos de ingesta diaria, en ambos grupos poblacionales (Tabla 7).

Tabla 7. Ingesta diaria dietaria (media \pm desvío estándar, DS) por grupos de alimentos en 75 casos de cáncer colorrectal y 153 controles. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Grupos de alimentos† (g ó cc/día)	Controles		Casos	
	Media	DS	Media	DS
Cereales y vegetales amiláceos	339,72*	188,19	422,94*	196,26
Vegetales no amiláceos y frutas	495,24	246,95	472,49	416,67
Frutas secas	1,13	2,65	1,33	2,82
Legumbres	5,60*	8,52	3,45*	9,21
Lácteos	233,85*	210,68	178,81*	162,88
Carnes y huevo	329,79*	151,59	392,96*	206,43
Grasas y aceites	29,07	23,71	33,69	21,24
Azúcares y confituras	85,17*	78,59	106,28*	90,22
Bebidas con alcohol	173,58	275,89	201,16	318,94
Bebidas sin alcohol	297,05	404,58	351,17	401,23
Infusiones	666,67	657,69	655,49	565,62

DS, desvío estándar; † Comparación de medias entre casos y controles mediante prueba de hipótesis T de Student; *Significativo a un nivel $\alpha=0,05$.

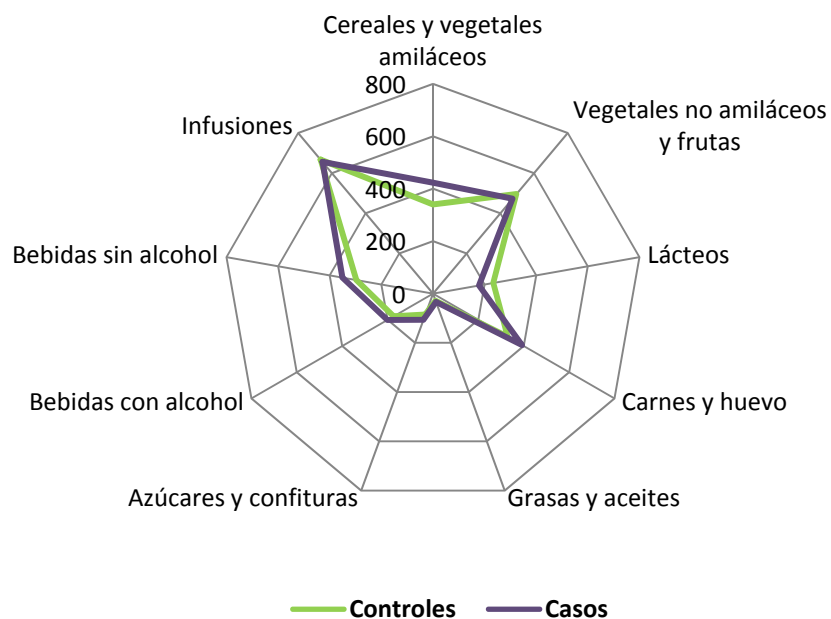


Figura 8. Ingesta media diaria, por grupos de alimentos, en casos y controles participantes del estudio caso-control para cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Respecto a la ingesta de lácteos se observó que la mayor ingesta en los controles, respecto de los casos, se acentúa en particular a partir del consumo medio de lácteos de tipo descremados ($p=0,0005$) (Figura 9).

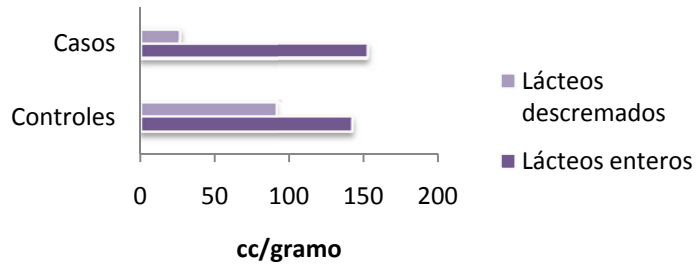


Figura 9. Ingesta media (cc/gramo diario) de lácteos según su contenido graso, en sujetos casos y controles. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

La ingesta media de carnes fue estudiada considerando su tipo, contenido graso, preferencia con costra o sin costra, y métodos de cocción, como se muestra en la Figura 10. Se destaca que los sujetos con cáncer colorrectal presentaron mayor ingesta media de carnes rojas ($p=0,01$) y carnes totales grasas ($p=0,02$). La preferencia por carnes con costra tostada fue superior en los sujetos con la enfermedad ($p=0,005$), quienes reportaron también un mayor consumo de carnes cocidas por calor seco ($p=0,08$), mediante fritura ($p=0,02$) e incluso en medio acuoso ($p=0,03$) (Figura 10).

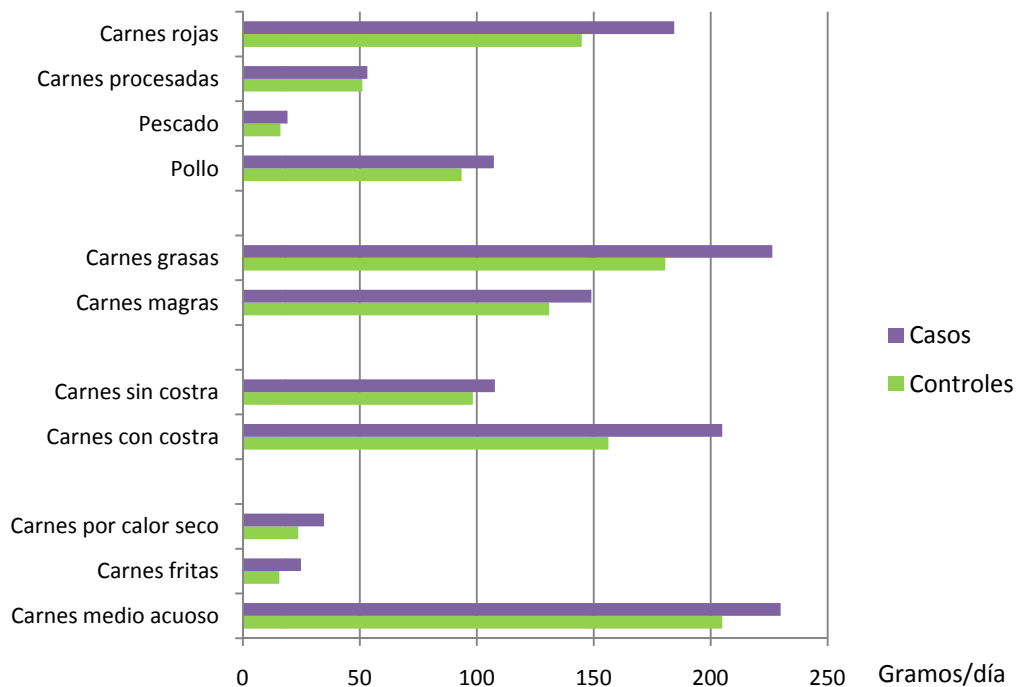


Figura 10. Ingesta media de carnes (g/día) según su tipo, contenido graso, preferencia de consumo con o sin costra tostada y método de cocción en sujetos casos y controles. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

En las Tablas 8 a 10 se presentan los resultados del análisis inicial o exploratorio de asociación llevado a cabo mediante el cálculo de ORs crudos para las variables estudiadas.

En cuanto a las características socioeconómicas (Tabla 8) se encontró un aumento significativo del riesgo de cáncer colorrectal en el nivel socioeconómico bajo (OR 2,10) respecto del nivel alto, lo cual es concordante con el efecto protector observado de la condición de poseer cobertura de salud (OR 0,36 vs no poseerla). El nivel de instrucción, estado civil y localidad de residencia (urbano-rural), por su parte, no evidenciaron asociaciones significativas con esta enfermedad.

Tabla 8. Estimación del riesgo de cáncer colorrectal mediante el cálculo de odds ratios crudos para variables socioeconómicas, contextuales o de estilos de vida seleccionadas. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

		OR crudo (IC 95%)	Valor p
- Características socioeconómicas			
<i>Nivel socioeconómico</i>			
	<i>Alto</i>	1	-
	<i>Medio</i>	1,77 (0,74-4,26)	0,20
	<i>Bajo</i>	2,10 (0,97-4,56)	0,05
<i>Cobertura de salud</i>			
	<i>No Posee</i>	1	-
	<i>Posee</i>	0,36 (0,18-0,74)	0,004
<i>Nivel de instrucción</i>			
	<i>Terciario o Universitario</i>	1	-
	<i>Secundario completo</i>	1,23 (0,44-3,46)	0,69
	<i>Primario completo</i>	1,37 (0,58-3,26)	0,48
	<i>Analfabeto o primario incompleto</i>	1,76 (0,67-4,63)	0,25
<i>Estado civil</i>			
	<i>Soltero</i>	1	-
	<i>Casado</i>	1,44 (0,49-4,26)	0,50
	<i>Divorciado</i>	1,75 (0,37-8,25)	0,47
	<i>Viudo</i>	1,24 (0,38-4,08)	0,72
<i>Localidad de residencia</i>			
	<i>Rural</i>	1	-
	<i>Urbano‡</i>	0,98 (0,40-2,40)	0,96
- Exposición a factores ambientales o familiares de riesgo			
<i>Situación ocupacional</i>			
	<i>Sin riesgo ocupacional</i>	1	-
	<i>Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos§</i>	2,26 (0,98-5,20)	0,05

<i>Consumo de agua de pozo</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	1,42 (0,80-2,52)	0,23
<i>Antecedentes familiares de CCR</i>			
	<i>No presenta</i>	1	-
	<i>Presenta</i>	3,34 (1,13-9,92)	0,02
- Estilos de vida			
<i>Obesidad</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	1,14 (0,61-2,15)	0,68
<i>Actividad física</i>			
	<i>No sedentario</i>	1	-
	<i>Sedentario</i>	0,86 (0,50-1,50)	0,60
<i>Hábito de fumar</i>			
	<i>No fumador</i>	1	-
	<i>Fumador</i>	0,56 (0,32-0,99)	0,04
<i>Consumo de alcohol</i>			
	<i>Consumo medio de etanol <30g/día</i>	1	-
	<i>Consumo medio de etanol ≥30g/día</i>	1,03 (0,53-1,99)	0,94
<i>Consumo habitual de AINEs</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	0,97 (0,54-1,75)	0,92
<i>Consumo habitual de edulcorantes artificiales</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	0,59 (0,31-1,11)	0,10

CCR, cáncer colorectal; AINEs, antiinflamatorios no esteroideos; OR, odds ratios; IC, intervalo de confianza. § Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos durante 10 años o más. ‡Localidad con 10000 o más habitantes.

Referido a características de tipo ambiental o familiar, el trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos mostró un significativo efecto promotor (OR 2,26), al igual que presentar antecedentes familiares de cáncer colorrectal (OR 3,34) (Tabla 8).

En relación a los estilos de vida, no se encontraron evidencias claras de asociación con la enfermedad, por lo que sin un análisis de tipo múltiple no se puede deducir su posible efecto.

Respecto de la ingesta energética, de macro y micronutrientes se observa un incremento significativo del riesgo de cáncer colorrectal por cada unidad de incremento en el consumo diario de energía, macronutrientes, selenio y ácidos grasos (Tabla 9).

Tabla 9. Estimación del riesgo de cáncer colorrectal mediante el cálculo de odds ratios crudos para variables alimentarias seleccionadas: ingesta energética, de macro y micronutrientes. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

	OR crudo (IC 95%)	Valor p
VET		
(Cal/día)	1,0003 (1,0001-1,0005)	0,004
Macronutrientes (g/día)		
<i>Hidratos de carbono</i>	1,0023 (1,0007-1,0041)	0,005
<i>Proteínas</i>	1,0084 (1,0017-1,0152)	0,013
<i>Lípidos</i>	1,0054 (1,0011-1,0096)	0,013
Micronutrientes		
<i>Hierro</i>	1,0293 (0,9978-1,0618)	0,069
<i>Calcio</i>	0,9998 (0,9992-1,0004)	0,610
<i>Fósforo</i>	1,0004 (0,9999-1,0009)	0,126
<i>Vitamina A</i>	0,9999 (0,9997-1,0001)	0,174
<i>Vitamina C</i>	1,0002 (0,9986-1,0017)	0,840
<i>Vitamina E</i>	1,0092 (0,9528-1,0689)	0,756
<i>Selenio</i>	1,0045 (1,0002-1,0088)	0,040
<i>Zinc</i>	1,0001 (1,0000-1,0001)	0,032
<i>Etanol (g/día)</i>	1,0010 (0,9942-1,0078)	0,777
<i>Fibra alimentaria total</i>	1,0221 (0,9907-1,0546)	0,170
<i>Ac. Grasos saturados</i>	1,0119 (1,0023-1,0216)	0,015
<i>Ac. Grasos insaturados</i>	1,0102 (1,0021-1,0183)	0,013

OR, odds ratios; IC, intervalo de confianza; VET, valor energético total

Si bien todos los efectos de los macronutrientes fueron identificados como significativos, a los fines de interpretaciones más simples, los grupos de alimentos fueron analizados usando un gradiente (de consumo) en terciles (Tabla 10). Así, se observa que la ingesta de cereales y vegetales amiláceos, grasas y aceites, y bebidas azucaradas (sin alcohol) estuvo directa y significativamente asociada con el riesgo de cáncer colorrectal. El consumo de vegetales (no amiláceos) y frutas mostró en cambio un significativo efecto

protector (OR 0,51 para el tercil medio vs el inferior). Por otra parte, al analizar su ingesta como variable continua (en gramos) se evidencia también un posible efecto promotor del grupo carnes y huevo, y protector del grupo lácteos (Tabla 10).

Tabla 10. Estimación del riesgo de cáncer colorrectal mediante el cálculo de odds ratios crudos para variables alimentarias seleccionadas: grupos de alimentos. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Grupos de alimentos (g/día)	OR crudo (IC 95%)	Valor p
Cereales y vegetales amiláceos		
Gramos/día	1,002 (1,0007-1,004)	0,003
Terciles		
I	1	-
II	1,78 (0,83-3,81)	0,1329
III	3,23 (1,58-6,60)	0,0007
Vegetales no amiláceos y frutas		
Gramos/día	0,999 (0,998-1,0007)	0,61
Terciles		
I	1	-
II	0,51 (0,26-1,02)	0,05
III	0,53 (0,26-1,07)	0,07
Lácteos		
Gramos/día	0,998 (0,997-1,000)	0,05
Terciles		
I	1	-
II	0,80 (0,43-1,52)	0,50
III	0,53 (0,25-1,12)	0,09
Carnes y huevo		
Gramos/día	1,002 (1,0004-1,004)	0,01
Terciles		
I	1	-
II	1,14 (0,53-2,48)	0,74
III	1,66 (0,83-3,32)	0,15
Grasas y aceites		
Gramos/día	1,008 (0,997-1,020)	0,16
Terciles		
I	1	-
II	1,82 (0,84-3,96)	0,13
III	2,50 (1,19-5,24)	0,01
Azúcares y confituras		
Gramos/día	1,003 (0,999-1,006)	0,08
Terciles		
I	1	-
II	1,39 (0,68-2,85)	0,37
III	1,79 (0,88-3,64)	0,10

Bebidas con alcohol			
	<i>Gramos/día</i>	1,0003 (0,999-1,001)	0,50
	<i>Terciles</i>		
	<i>I</i>	1	-
	<i>II</i>	0,49 (0,23-1,05)	0,06
	<i>III</i>	0,95 (0,50-1,82)	0,88
Bebidas sin alcohol			
	<i>Gramos/día</i>	1,0003 (0,999-1,001)	0,34
	<i>Terciles</i>		
	<i>I</i>	1	-
	<i>II</i>	3,22 (1,46-7,10)	0,002
	<i>III</i>	2,27 (1,06-4,86)	0,03
Infusiones			
	<i>Gramos/día</i>	0,999 (0,99-1,0004)	0,90
	<i>Terciles</i>		
	<i>I</i>	1	-
	<i>II</i>	1,05 (0,56-1,98)	0,87
	<i>III</i>	0,91 (0,44-1,88)	0,80

OR, odds ratios; IC, intervalo de confianza

La Tabla 11 describe la distribución de sujetos casos y controles según los patrones dietarios identificados. Como se explicó en la sección método, los terciles I, II y III representan de manera indirecta, bajas, medias y altas ingestas, respectivamente, de los grupos dominantes en cada patrón. Se observa que los casos de cáncer colorrectal estuvieron más caracterizados por altas ingestas de carnes rojas, vino y papas, y de bebidas azucaradas, y por un bajo consumo de frutas, vegetales no amiláceos y lácteos. Los controles, por su parte, mostraron en general una distribución más uniforme por terciles, aunque se observa una proporción mayor (respecto de los casos) de sujetos que reportaron altas ingestas para *Patrón Prudente*, y bajas ingestas para los patrones restantes.

Tabla 11. Distribución de 75 casos de cáncer colorrectal y 153 controles según patrones alimentarios. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Patrón alimentario (tercil) †	Controles Sujetos (%)	Casos Sujetos (%)
<i>Patrón Cono Sur</i>		
<i>I</i>	43 (28,10)	10 (13,51)
<i>II</i>	50 (32,68)	28 (37,84)
<i>III</i>	60 (39,22)	36 (48,65)
<i>Patrón Bebidas Azucaradas</i>		
<i>I</i>	50 (32,68)	15 (20,27)
<i>II</i>	54 (35,29)	22 (29,73)
<i>III</i>	49 (32,03)	37 (50,00)
<i>Patrón Prudente</i>		
<i>I</i>	62 (40,52)	39 (52,70)
<i>II</i>	43 (28,10)	24 (32,43)
<i>III</i>	48 (31,37)	11 (14,86)

† Los terciles de cada factor (patrón) están basados en la distribución de sujetos sanos que participaron del estudio de incidencia del cáncer en Córdoba (n=489 controles de la Provincia de Córdoba).

En lo que respecta al análisis de asociación con la enfermedad, la estimación de riesgos (ORs) efectuada a partir de modelos logísticos multinivel se presenta en la Tabla 12. Como se observa, el modelo propuesto mostró efectos significativos de los tres patrones alimentarios sobre la ocurrencia de cáncer colorrectal.

Tabla 12. Estimación de medidas de asociación (ORs) y medidas de variación o agrupamiento para cáncer colorrectal mediante Modelos Logísticos Multinivel. Estudio caso-control para cáncer colorrectal, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Medidas de asociación	OR (IC 95%)	p valor
- Patrones alimentarios (vs tercil I)		
<i>Patrón Cono Sur, II</i>	1,92 (1,51-2,46)	<0,001
<i>Patrón Cono Sur, III</i>	2,35 (2,25-2,46)	<0,001
<i>Patrón Bebidas Azucaradas, II</i>	1,54 (0,86-2,75)	0,144
<i>Patrón Bebidas Azucaradas, III</i>	2,62 (2,32-2,95)	<0,001
<i>Patrón Prudente, II</i>	0,84 (0,51-1,41)	0,516
<i>Patrón Prudente, III</i>	0,31 (0,22-0,43)	<0,001
- IMC&	1,99 (1,79-2,22)	<0,001
- Trabajo en industria§ (vs no trabajo)	1,87 (1,71-2,04)	<0,001

- Nivel socioeconómico (vs alto)		
<i>Nivel socioeconómico medio</i>	1,31 (0,69-2,48)	0,407
<i>Nivel socioeconómico bajo</i>	1,60 (1,51-1,69)	<0,001
Medidas de variación o agrupamiento		
Antecedente familiar de CCR, <i>Varianza (ES)</i>	1,51 (0,28)	
ICC†	0,40	
MOR‡	3,22	

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; IMC, índice de masa corporal (variable aleatoria); CCR, cáncer colorrectal; ES, error estándar; ICC, correlación intraclase; MOR, odds ratio mediano; *IMC considerado como coeficiente aleatorio con varianza estimada igual a 1,108 (IC 95% 0,131-9,366); § Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos durante 10 años o más. † ICC computado por el Método de Variable Latente. ‡ El MOR cuantifica la heterogeneidad del cluster en términos de odds ratios.

El denominado *Patrón Cono Sur* evidenció un efector promotor significativo (OR 1,92 para el tercil medio y OR 2,35 para el tercil superior, *versus* el tercil inferior). Los valores de ORs obtenidos para altas (vs bajas) ingestas de los grupos dominantes en los factores restantes indicaron directa (OR 2,62; IC 95% 2,32-2,95) e inversa (OR 0,31; IC 95% 0,22-0,43) asociación entre el cáncer colorrectal y el *Patrón Bebidas Azucaradas y Prudente*, respectivamente. Respecto de las otras características individuales consideradas, el IMC (OR 1,99; IC 95% 1,79-2,22, como variable continua), el trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos (OR 1,87 vs no trabajo en industria) y el nivel socioeconómico bajo (OR 1,60 vs alto) mostraron asociación directa significativa con cáncer colorrectal, siempre existiendo agregación de orden familiar ligada a la presencia o no de antecedentes familiares de la enfermedad (Tabla 12).

La Tabla 12 presenta además las estimaciones de las medidas de variación o agrupamiento para el *outcome*, a los fines de explicar si la probabilidad individual de ocurrencia de cáncer colorrectal, en función de las variables de nivel individual propuestas, es también estadísticamente dependiente de una característica nivel de la familia de los sujetos, como son los antecedentes familiares de cáncer colorrectal.

El modelo propuesto permitió evidenciar la existencia de una posible dimensión familiar para el fenómeno bajo estudio, la ocurrencia de cáncer colorrectal, dado que la varianza estimada para la variable de agrupamiento (Varianza 1,51; ES 0,28) resultó estadísticamente significativa (Tabla 12). Por otra parte, el ICC igual a 0,40 representa la proporción de la varianza total del *outcome* que es atribuible a esta dimensión familiar.

El estadístico MOR considera todos los posibles pares de sujetos con similares covariables (patrones alimentarios, IMC, trabajo en industria, nivel socioeconómico) pero con diferentes antecedentes familiares de la enfermedad. Así, el MOR estimado fue 3,22 indicando que en promedio se incrementó aproximadamente 3 veces el riesgo individual de ocurrencia de cáncer colorrectal si una persona se mueve del grupo sin antecedentes familiares al grupo con esta característica familiar.

3.4. Estudio caso-control para tumores de urotelio

El análisis exploratorio que se presenta a continuación resume la información muestral (n= 123) recabada en el estudio caso-control para tumores de urotelio (Provincia de Córdoba, 2006-2011).

La Figura 11 muestra la distribución por sexo y edad del total de sujetos encuestados (41 casos y 82 controles). Se observa una mayoría de individuos con edades superiores a 65 años y una predominancia del sexo masculino (65% del total de sujetos). La edad promedio en hombres fue 61 ($\pm 12,3$) años y en mujeres 62 ($\pm 12,9$) años (Tabla 13).

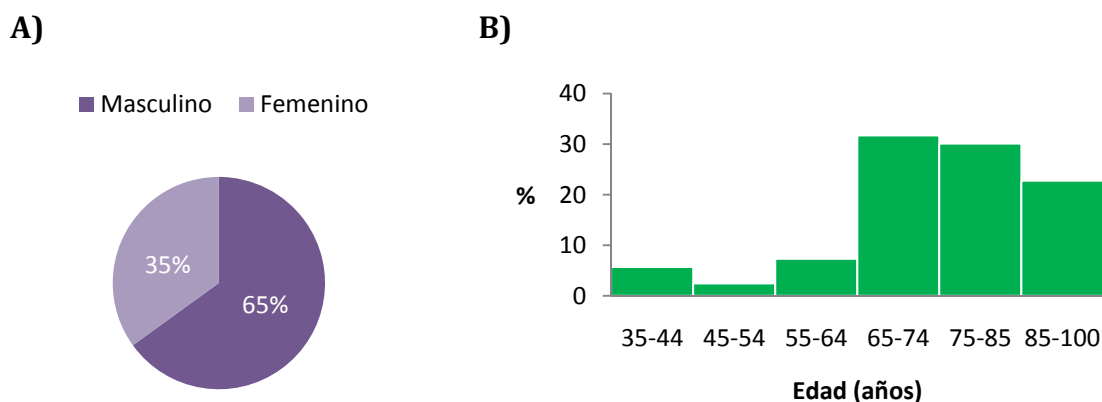
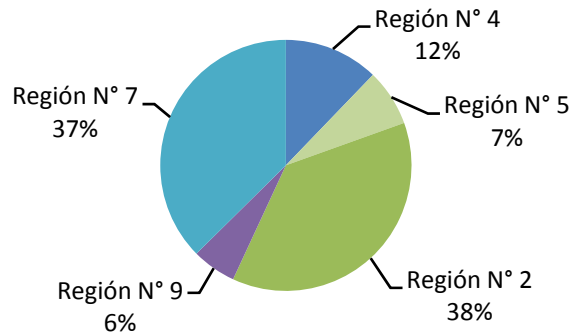


Figura 11. Distribución según sexo (A) y edad (B) del total de sujetos participantes del estudio caso-control para tumores de urotelio en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Tabla 13. Edad media (\pm desviación estándar) según sexo del total de sujetos participantes del estudio caso-control para tumores de urotelio en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

	n	Edad media (\pm DS)
Masculino	80	65,1 ($\pm 10,6$)
Femenino	43	67,8 ($\pm 18,9$)

Con respecto al lugar de procedencia (Figura 12), los sujetos residieron principalmente en la región sanitaria 7 (con cabecera en la ciudad de Río Cuarto) y 2 (Cosquín), seguido de la región sanitaria N° 4 (Santa Rosa de Río I) de la Provincia de Córdoba.



Ciudades cabecera: Cosquín (Región 2), Santa Rosa de Río I (Región 4), Villa María (Región 5), Río Cuarto (Región 7), Córdoba capital (Región 9).

Figura 12. Distribución según región sanitarias de procedencia del total de los sujetos participantes del estudio caso-control para tumores de urotelio en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

De acuerdo a lo presentado en la siguiente tabla sobre características socioeconómicas, factores ambientales o familiares de riesgo, y a otros asociados a estilos de vida (Tabla 14), se destaca la marcada diferencia, estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), en cuanto al hábito de fumar: 78,1% de los sujetos casos son fumadores *versus* 39% de los controles (Figura 13). Los sujetos enfermos presentaron además, respecto de los controles, un mayor porcentaje ($p=0,10$) en la categoría de residencia urbana (80,5% vs 64,6%). Se observó una proporción mayor ($p=0,13$) de sujetos con cáncer urotelial que reportaron antecedentes familiares de cáncer.

Tabla 14. Distribución de sujetos casos y controles según variables seleccionadas. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Características	Controles (n=82) Sujetos (%)	Casos (n=41) Sujetos (%)
Características socioeconómicas †		
<i>Nivel socioeconómico</i>		
<i>Bajo</i>	41 (50,00)	19 (46,34)
<i>Medio</i>	27 (32,93)	16 (39,02)
<i>Alto</i>	14 (17,07)	6 (14,63)

<i>Cobertura de salud</i>	<i>Posee</i>	66 (80,49)	36 (87,80)
	<i>No posee</i>	16 (19,51)	5 (12,20)
<i>Nivel de instrucción</i>	<i>Analfabeto o primario incompleto</i>	15 (18,29)	6 (14,63)
	<i>Primario completo</i>	39 (47,56)	24 (58,54)
	<i>Secundario completo</i>	12 (14,73)	3 (7,32)
	<i>Terciario o Universitario</i>	16 (19,51)	8 (19,51)
<i>Estado civil</i>	<i>Soltero</i>	16 (19,51)	5 (12,20)
	<i>Casado</i>	47 (57,32)	28 (68,29)
	<i>Divorciado</i>	3 (3,66)	3 (7,32)
	<i>Viudo</i>	16 (19,51)	5 (12,20)
Factores ambientales o familiares de riesgo †			
<i>Situación ocupacional</i>	<i>Sin riesgo ocupacional</i>	71 (86,59)	35 (85,37)
	<i>Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos§</i>	11 (13,41)	6 (14,63)
<i>Nivel de exposición a Arsénico en agua</i>	<i>Bajo</i>	40 (48,78)	19 (46,34)
	<i>Medio</i>	34 (41,46)	18 (43,90)
	<i>Alto</i>	8 (9,76)	4 (9,76)
<i>Consumo de agua de pozo</i>	<i>No</i>	53 (64,63)	21 (51,22)
	<i>Si</i>	29 (35,37)	20 (48,78)
<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>	<i>No presenta</i>	55 (67,07)	21 (51,22)
	<i>Presenta</i>	27 (32,93)	20 (48,78)
<i>Localidad de residencia</i>	<i>Rural</i>	29 (35,37)*	8 (19,51)*
	<i>Urbano‡</i>	53 (64,63)*	33 (80,49)*
Estilos de vida †			
<i>Obesidad</i>	<i>No</i>	67(81,71)	33 (80,49)
	<i>Si</i>	15 (18,29)	8 (19,51)
<i>Actividad física</i>	<i>No sedentario</i>	27 (32,93)	10 (24,39)
	<i>Sedentario</i>	55 (67,07)	31 (75,61)
<i>Hábito de fumar</i>	<i>No fumador</i>	50 (60,98)*	9 (21,95)*
	<i>Fumador</i>	32 (39,02)*	32 (78,05)*

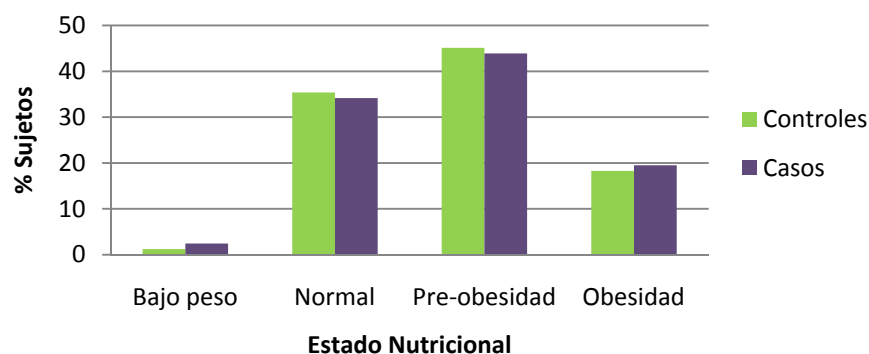
<i>Consumo de alcohol</i>		
<i>Consumo medio de etanol <30g/día</i>	69 (84,15)	32 (78,05)
<i>Consumo medio de etanol ≥30g/día</i>	13 (15,85)	9 (21,95)
<i>Consumo habitual de edulcorantes artificiales</i>		
<i>No</i>	65 (79,27)	30 (73,17)
<i>Si</i>	17 (20,73)	11 (26,83)

§ Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos durante 10 años o más. ‡ Localidad con 10000 o más habitantes. † Comparación de proporciones (Aproximación Normal) entre casos y controles; *Significativo a un nivel $\alpha=0,10$.

También el sedentarismo y consumo de alcohol elevado ($\geq 30\text{g/día}$) registró porcentajes mayores en el grupo de los casos respecto a los controles (Tabla 14), aunque tales diferencias no resultaron estadísticamente significativas.

Respecto al estado nutricional no se observaron diferencias entre casos y controles (Figura 13).

A)



B)

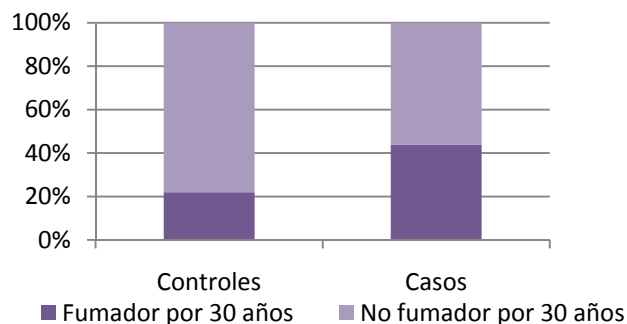
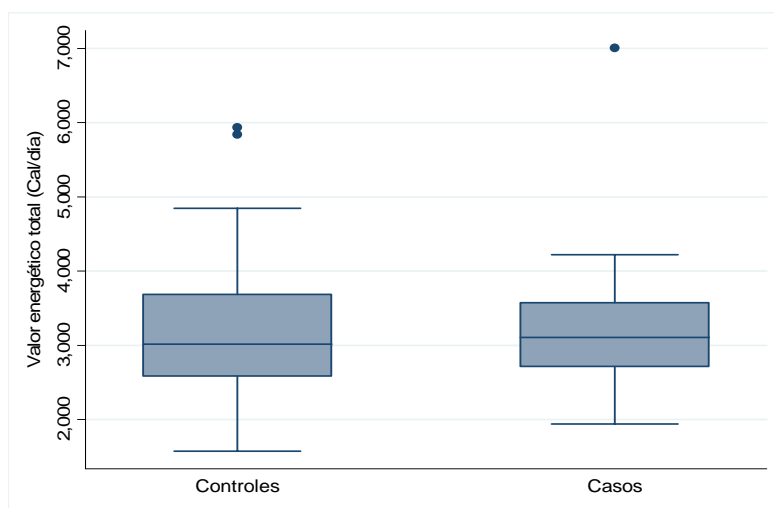


Figura 13. Estado Nutricional (A) y Hábito de fumar (fumador por 30 o más años) (B) en sujetos casos y controles participantes del estudio caso-control para tumores de urotelio en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Del análisis comparativo caso-control de los gráficos Box-plot a continuación presentados (Figura 14), se observa que los sujetos con tumor urotelial presentaron una ingesta calórica diaria levemente superior y más variable, que la correspondiente al grupo de sujetos controles, no observándose diferencias marcadas respecto al consumo de macronutrientes.

A)



B)

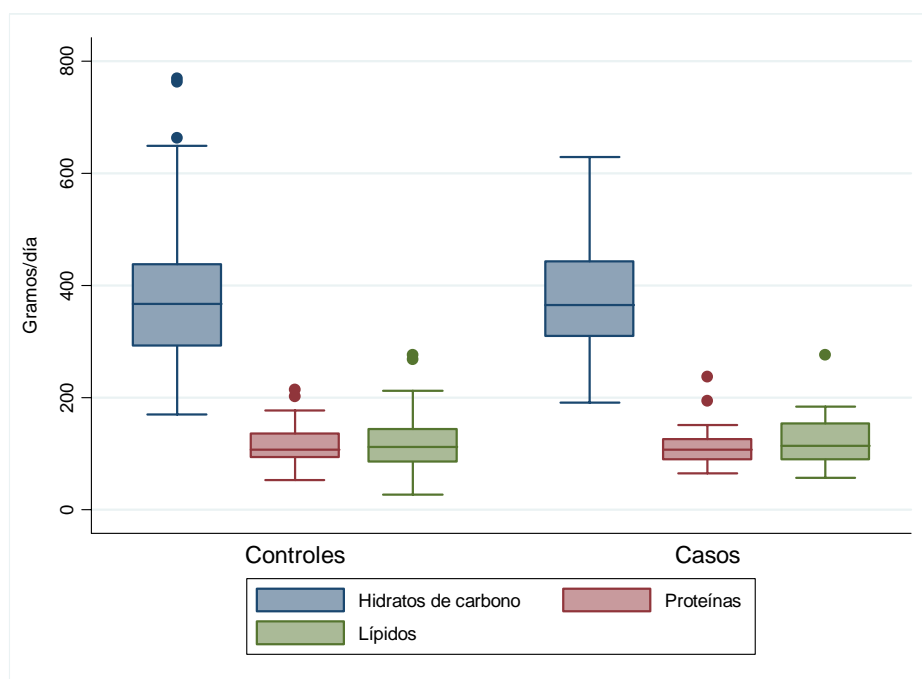


Figura 14. Box-plot de ingesta calórica (Cal/día) (A) y de macronutrientes (g/día) (B) para el grupo de sujetos casos (derecha) y controles (izquierda). Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Tabla 15. Ingesta diaria (media \pm desvío estándar, DS) energética, de macro y micronutrientes en 41 casos de tumores de urotelio y 82 controles. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

	Controles		Casos	
	Media	DS	Media	DS
Valor Energético Total † (VET)				
Cal/día	3090,79	889,03	3171,04	861,85
Macronutrientes † (g/día)				
Hidratos de carbono	379,14	126,67	372,96	101,21
Proteínas	112,61	32,17	111,31	32,81
Lípidos	115,96	45,72	124,10	43,54
Micronutrientes † (g, mg ó mcg /día)				
Hierro(mg)	21,50	6,13	21,83	7,44
Calcio (mg)	987,49*	468,41	867,44*	470,32
Fósforo(mg)	1584,80	453,66	1548,14	431,42
Vitamina A (mcg)	2226,81	1571,03	2209,47	1438,75
Vitamina C (mg)	228,52	145,80	253,83	156,79
Vitamina E(mg)	9,11*	3,83	10,74*	5,29
Selenio (mcg)	136,09	49,25	131,60	36,62
Zinc (g)	12,22	5,59	11,60	4,57
Etanol (g)	11,82*	16,74	18,99*	31,57
Fibra alimentaria total (g)	23,35	9,20	22,16	7,62
Ac, Grasos saturados (g)	48,74	20,94	50,56	20,66
Ac, Grasos insaturados (g)	60,01	25,25	65,86	23,36

DS, desvío estándar; VET, valor energético total; † Comparación de medias entre casos y controles mediante prueba de hipótesis T de Student; *Significativo a un nivel $\alpha=0,10$.

La Tabla 15 describe las medias y desviaciones estándar de las ingestas diarias de Calorías, macro y micronutrientes. Las principales diferencias en los consumos medios de casos y controles se observaron respecto a los micronutrientes. Se destaca una mayor ingesta de vitamina E ($p=0,02$) y etanol ($p=0,05$) en los individuos con tumor urotelia, en tanto los sujetos sanos (controles), presentaron un consumo medio superior ($p=0,09$) de calcio, respecto a los casos. El resto de los nutrientes estudiados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles (Tabla 15).

El análisis de ingestas por grupos de alimentos se presenta en la Tabla 16 y Figura 15. Esta figura ilustra la estructura de asociación entre los consumos alimentarios en dos esquemas (diagramas angulares), uno correspondiente a casos y otro a controles.

También en este caso las ingestas medias se muestran, en general, uniformes entre casos y controles. No obstante, se observó que el consumo medio de frutas secas y bebidas

con alcohol fue mayor en los sujetos con la enfermedad ($p=0,02$ y $0,06$, respectivamente), mientras que la ingesta diaria de lácteos fue inferior ($p=0,05$) en este grupo, respecto al grupo de sujetos controles (Tabla 16 y Figura 15).

El consumo medio de infusiones fue también superior ($p=0,14$) en los individuos con tumor urotelial (Figura 15). En particular el consumo de legumbres y frutas secas, fue casi nulo, tanto en casos como en controles (Tabla 16).

Tabla 16. Ingesta diaria dietaria (media \pm desvío estándar, DS) por grupos de alimentos en 41 casos de tumores de urotelio y 82 controles. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Grupos de alimentos † (g ó cc/día)	Controles		Casos	
	Media	DS	Media	DS
<i>Cereales y vegetales amiláceos</i>	391,11	154,63	384,29	109,29
<i>Vegetales no amiláceos y frutas</i>	519,61	242,76	524,01	257,90
<i>Frutas secas</i>	0,97*	2,41	2,04*	3,48
<i>Legumbres</i>	6,24	9,27	4,44	7,63
<i>Lácteos</i>	274,55*	197,56	210,22*	215,15
<i>Carnes y huevo</i>	291,13	133,43	296,99	123,73
<i>Grasas y aceites</i>	29,01	20,73	31,11	21,79
<i>Azúcares y confituras</i>	82,51	65,96	72,21	70,93
<i>Bebidas con alcohol</i>	112,71*	150,65	173,08*	269,25
<i>Bebidas sin alcohol</i>	241,30	347,64	255,01	305,40
<i>Infusiones</i>	431,06	394,43	529,12	623,01

DS, desvío estándar; † Comparación de medias entre casos y controles mediante prueba de hipótesis T de Student; *Significativo a un nivel $\alpha=0,10$.

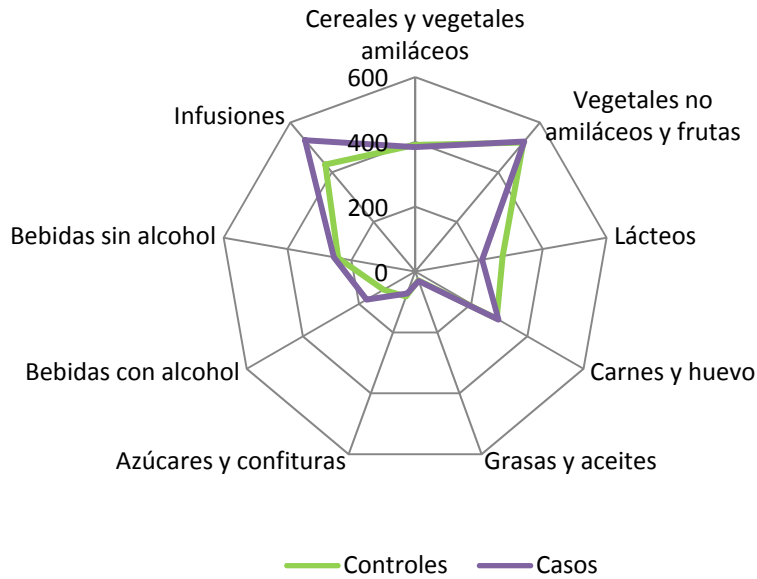


Figura 15. Ingesta media diaria, por grupos de alimentos, en casos y controles participantes del estudio caso-control para tumores de urotelio en la Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Al analizar específicamente el consumo de bebidas y lácteos de acuerdo a su tipo, se observó que, respecto a los controles, los casos presentaron una ingesta media marcadamente superior de café ($p=0,03$) y bebidas alcohólicas ($p=0,05$) (Figura 16), mientras que los controles mostraron ingestas medias de lácteos siempre superiores en todos sus tipos (lácteos enteros, descremados, leche y yogur), salvo para la variedad quesos (Figura 17). No obstante, solo la diferencia en la ingesta media de leche-yogur, entre casos y controles, resultó estadísticamente significativa ($p=0,03$).

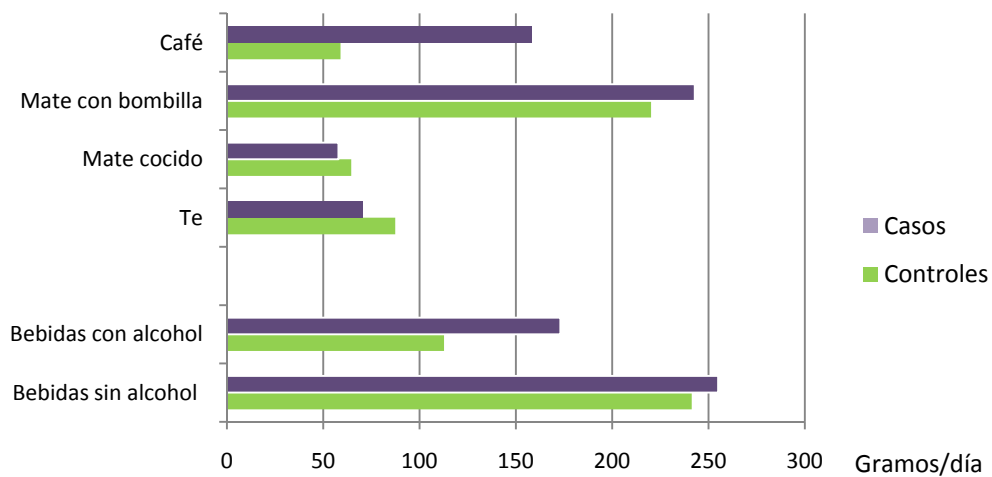


Figura 16. Ingesta media (cc/día) de bebidas (infusiones, bebidas con y sin alcohol) según su tipo en sujetos casos y controles. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

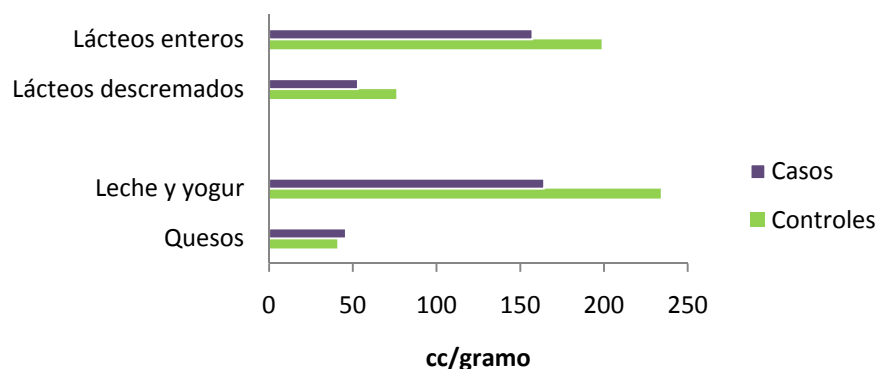


Figura 17. Ingesta media (cc ó g/día) de lácteos según su tipo en sujetos casos y controles. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

La Tabla 17 presenta los resultados del análisis preliminar de riesgo de tumores de urotelio mediante cálculo de ORs crudos, respecto de características seleccionadas. Sólo se encontró un aumento significativo del riesgo de cáncer urotelial en los fumadores (OR 5,6 para la categoría de fumador vs no fumador). El resto de las variables no evidenciaron asociaciones significativas con la enfermedad, aunque se muestra una tendencia a un riesgo aumentado en personas que presentan antecedentes familiares de cáncer y que residen en áreas urbanas.

Tabla 17. Estimación del riesgo de tumores de urotelio mediante el cálculo de odds ratios crudos para variables socioeconómicas, contextuales o de estilos de vida seleccionadas. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

		OR crudo (IC 95%)	Valor p
- Características socioeconómicas			
<i>Nivel socioeconómico</i>			
	<i>Alto</i>	1	-
	<i>Medio</i>	1,38 (0,44-4,37)	0,58
	<i>Bajo</i>	1,08 (0,36-3,27)	0,89
<i>Cobertura de salud</i>			
	<i>No Posee</i>	1	-
	<i>Posee</i>	1,75 (0,59-5,20)	0,31
<i>Nivel de instrucción</i>			
	<i>Terciario o Universitario</i>	1	-
	<i>Secundario completo</i>	0,50 (0,11-2,38)	0,37
	<i>Primario completo</i>	1,23 (0,45-3,33)	0,68
	<i>Analfabeto o primario incompleto</i>	0,80 (0,22-2,90)	0,73

<i>Estado civil</i>			
	<i>Soltero</i>	1	-
	<i>Casado</i>	1,91 (0,62-5,85)	0,25
	<i>Divorciado</i>	3,20 (0,44-23,23)	0,22
	<i>Viudo</i>	1,00 (0,24-4,21)	1,00
- Exposición a factores ambientales o familiares de riesgo			
<i>Situación ocupacional</i>			
	<i>Sin riesgo ocupacional</i>	1	-
	<i>Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos§</i>	1,11 (0,38-3,25)	0,85
<i>Nivel de exposición a Arsénico en agua</i>			
	<i>Bajo</i>	1	-
	<i>Medio</i>	1,11 (0,50-2,47)	0,79
	<i>Alto</i>	1,05 (0,28-3,97)	0,94
<i>Consumo de agua de pozo</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	1,74 (0,81-3,76)	0,15
<i>Antecedentes familiares de cáncer</i>			
	<i>No Presenta</i>	1	-
	<i>Presenta</i>	1,94 (0,89-4,23)	0,09
<i>Localidad de residencia</i>			
	<i>Rural</i>	1	-
	<i>Urbano‡</i>	2,26 (0,91-5,61)	0,07
- Estilos de vida			
<i>Obesidad</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	1,08 (0,41-2,82)	0,87
<i>Actividad física</i>			
	<i>No Sedentario</i>	1	-
	<i>Sedentario</i>	1,52 (0,65-3,58)	0,33
<i>Hábito de fumar</i>			
	<i>No fumador</i>	1	-
	<i>Fumador</i>	5,56 (2,19-14,10)	<0,001
<i>Consumo de alcohol</i>			
	<i>Consumo medio de etanol <30g/día</i>	1	-
	<i>Consumo medio de etanol ≥30g/día</i>	1,49 (0,57-3,88)	0,41
<i>Consumo habitual de edulcorantes artificiales</i>			
	<i>No</i>	1	-
	<i>Si</i>	1,40 (0,58-3,37)	0,45

§ Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos durante 10 años o más. ‡ Localidad con 10000 o más habitantes.

En cuanto a la estimación de riesgos según la ingesta energética, de macro y micronutrientes no se observan asociaciones significativas con tumores de urotelio (Tabla 18). Solo en el análisis por grupos de alimentos, se evidenció un efecto protector significativo para altas ingestas del grupo lácteos (OR 0,38 para el tercil superior vs el tercil inferior) (Tabla 19).

Tabla 18. Estimación del riesgo de tumores de urotelio mediante el cálculo de odds ratios crudos para variables alimentarias seleccionadas: ingesta energética, de macro y micronutrientes. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

	OR crudo (IC 95%)	Valor p
VET		
(Cal/día)	1,0001 (0,9997-1,0005)	0,632
Macronutrientes (g/día)		
<i>Hidratos de carbono</i>	1,000 (0,996-1,003)	0,784
<i>Proteínas</i>	0,999 (0,987-1,011)	0,832
<i>Lípidos</i>	1,004 (0,996-1,012)	0,345
Micronutrientes		
<i>Hierro</i>	1,008 (0,952-1,067)	0,792
<i>Calcio</i>	0,999 (0,998-1,000)	0,186
<i>Fósforo</i>	1,000 (0,9989-1,0006)	0,666
<i>Vitamina A</i>	1,000 (0,9997-1,0002)	0,952
<i>Vitamina C</i>	1,001 (0,999-1,004)	0,377
<i>Vitamina E</i>	1,085 (0,996-1,183)	0,063
<i>Selenio</i>	0,998 (0,989-1,006)	0,604
<i>Zinc</i>	1,000 (0,999-1,00005)	0,529
<i>Etanol (g/día)</i>	1,013 (0,997-1,031)	0,120
<i>Fibra alimentaria total</i>	0,983 (0,940-1,030)	0,475
<i>Ac. Grasos saturados</i>	1,004 (0,986-1,022)	0,647
<i>Ac. Grasos insaturados</i>	1,010 (0,994-1,025)	0,219

OR, odds ratios; IC, intervalo de confianza; VET, valor energético total

Tabla 19. Estimación del riesgo de tumores de urotelio mediante el cálculo de odds ratios crudos para variables alimentarias seleccionadas: grupos de alimentos. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Grupos de alimentos (g/día)	OR crudo (IC 95%)	Valor p
Cereales y vegetales amiláceos		
Gramos/día	0,9997 (0,9967-1,002)	0,80
Terciles		
I	1	-
II	1,14 (0,39-3,33)	0,81
III	1,32 (0,49-3,58)	0,59
Vegetales no amiláceos y frutas		
Gramos/día	1,000 (0,998-1,001)	0,93
Terciles		
I	1	-
II	1,70 (0,65-4,40)	0,27
III	1,17 (0,41-3,36)	0,77
Lácteos		
Gramos/día	0,998 (0,996-1,000)	0,10
Terciles		
I	1	-
II	0,54 (0,21-1,36)	0,18
III	0,38 (0,14-0,99)	0,04
Carnes y huevo		
Gramos/día	1,000 (0,997-1,003)	0,81
Terciles		
I	1	-
II	1,50 (0,61- 3,68)	0,37
III	1,09 (0,41- 2,88)	0,86
Grasas y aceites		
Gramos/día	1,005 (0,987-1,022)	0,60
Terciles		
I	1	-
II	2,07 (0,78-5,46)	0,13
III	1,72 (0,66- 4,52)	1,26
Azúcares y confituras		
Gramos/día	0,998 (0,992-1,003)	0,43
Terciles		
I	1	-
II	0,53 (0,21-1,31)	0,16
III	0,54 (0,31-1,43)	0,21
Bebidas con alcohol		
Gramos/día	1,001 (0,999-1,003)	0,13
Terciles		
I	1	-
II	1,01 (0,39-2,62)	0,98
III	1,12 (0,43-2,93)	0,82

Bebidas sin alcohol			
	Gramos/día	1,0001 (0,999-1,001)	0,83
	Terciles		
	I	1	-
	II	0,35 (0,13-0,97)	0,03
	III	0,88 (0,36-2,18)	0,78
Infusiones			
	Gramos/día	1,0004 (0,9996-1,0011)	0,30
	Terciles		
	I	1	-
	II	0,88 (0,37-2,08)	0,77
	III	1,43 (0,41-5,00)	0,58

OR, odds ratios; IC, intervalo de confianza

Respecto de la distribución de sujetos casos y controles según los patrones alimentarios identificados (Tabla 20), se destaca que los sujetos sanos (controles) estuvieron más caracterizados por bajas ingestas (tercil inferior) de carnes rojas, vino y papas, y por un elevado consumo (tercil superior) de frutas, vegetales no amiláceos y lácteos. El Patrón Bebidas Azucaradas registró una mayor proporción de casos que de controles en el tercil medio, relación que se invierte en el tercil superior.

Tabla 20. Distribución de 41 casos de tumores de urotelio y 95 controles según patrones alimentarios. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Patrón alimentario (tercil) †	Controles Sujetos (%)	Casos Sujetos (%)
<i>Patrón Cono Sur</i>		
I	25 (30,49)	8 (19,51)
II	30 (36,59)	18 (43,90)
III	27 (32,93)	15 (36,59)
<i>Patrón Bebidas Azucaradas</i>		
I	22 (26,83)	10 (24,39)
II	26 (31,71)	17 (41,46)
III	34 (41,46)	14 (34,15)
<i>Patrón Prudente</i>		
I	28 (34,15)	20 (48,78)
II	20 (24,39)	10 (24,39)
III	34 (41,46)	11 (26,83)

† Los terciles de cada factor (patrón) están basados en la distribución de sujetos sanos que participaron del estudio de incidencia del cáncer en Córdoba (n=489 controles de la Provincia de Córdoba).

La Tabla 21 presenta los resultados del análisis multinivel efectuado para la estimación de riesgos (ORs) de tumores de urotelio en la población de estudio, en relación a patrones alimentarios y considerando la estructura jerárquica de los datos.

En cuanto a los patrones alimentarios se observó un efecto promotor significativo del *Patrón Cono Sur* (OR 2,6 para el tercil medio y OR 1,75 para el tercil superior, vs el tercil inferior). También se evidenció un riesgo aumentado en relación al *Patrón Bebidas Azucaradas* en sus niveles medios (OR 2,55 para el tercil medio vs el tercil inferior). No obstante, esta relación se invierte en el tercil superior para este patrón (OR 0,72 para el tercil III vs I), lo cual evidenció un posible efecto protector relacionado a altas ingestas de bebidas azucaradas (Tabla 21).

Si bien los ORs obtenidos para el *Patrón Prudente* no fueron estadísticamente significativos, parecen mostrar una tendencia protectora respecto a la enfermedad.

En relación al resto de las características individuales analizadas, se observó que el hábito de fumar (OR 2,6 para fumadores vs no fumadores) y un nivel elevado de exposición a arsénico en agua de bebida (OR 2,75 vs un nivel bajo) presentaron asociación directa significativa con la enfermedad (Tabla 21).

El análisis multinivel efectuado demostró además la existencia de agregación de orden geográfico ligada a la residencia del sujeto en un área de tipo urbana o rural, lo cual indica que la relación entre la ocurrencia y la no ocurrencia de tumores de urotelio es significativamente dependiente de esta características contextual (nivel poblacional), considerando las características individuales del sujeto descriptas (nivel individual). En adición, se observó que un 22% de la varianza total del *outcome* (ocurrencia del cáncer) es atribuible al nivel poblacional mencionado (ICC 0,22) (Tabla 21).

Finalmente, el MOR obtenido indica que el riesgo individual de ocurrencia de tumores de urotelio se vería incrementado, en promedio, 2,5 veces si se pasara de residir en un área rural a residir en un área urbana.

Tabla 21. Estimación de medidas de asociación (ORs) y medidas de variación o agrupamiento para Tumores de Urotelio mediante Modelos Logísticos Multinivel. Estudio caso-control para tumores de urotelio, Provincia de Córdoba, 2006-2011.

Medidas de asociación	OR (IC 95%)	p valor
- Patrones alimentarios (vs tercil I)		
<i>Patrón Cono Sur, II</i>	2,63 (1,99-3,47)	<0,001
<i>Patrón Cono Sur, III</i>	1,75 (1,10-2,78)	0,017
<i>Patrón Bebidas Azucaradas, II</i>	2,55 (1,28-5,07)	0,008
<i>Patrón Bebidas Azucaradas, III</i>	0,72 (0,60-0,85)	<0,001
<i>Patrón Prudente, II</i>	0,66 (0,25-1,70)	0,386
<i>Patrón Prudente, III</i>	0,31 (0,08-1,23)	0,097
- Fumador ^{&} (vs No Fumador)	2,60 (1,99-3,39)	<0,001
- Trabajo en industria [§] (vs no trabajo)	1,07 (0,79-1,45)	0,669
- Nivel de exposición a arsénico en agua de bebida (vs Exposición baja)		
<i>Exposición media</i>	1,08 (0,30-3,82)	0,909
<i>Exposición alta</i>	2,75 (1,11-6,81)	0,028
Medidas de variación o agrupamiento		
Residencia urbano-rural, <i>Varianza (ES)</i>	0,93 (0,28)	
ICC [†]	0,22	
MOR [‡]	2,509	

OR, odds ratio; IC, intervalo de confianza; ES, error estándar; ICC, correlación intraclase; MOR, odds ratio mediano; & Fuma o fumó por 30 o más años; § Trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos durante 2 años o más. † ICC computado por el Método de Variable Latente. ‡ El MOR cuantifica la heterogeneidad del cluster en términos de un odds ratios.

Dada la fuerte asociación, reportada vastamente, entre los tumores de urotelio y el hábito de fumar, y a los fines de evaluar su posible efecto confusor en los resultados aquí presentados, se realizó complementariamente, un análisis multinivel para captar la variabilidad dentro de los grupos fumadores y no fumadores, considerando solamente los patrones alimentarios como covariables de estudio. Los resultados de este análisis (en

Anexo 5), corroboran las tendencias ya observadas para los patrones estudiados; efecto promotor para el *Patrón Cono Sur*, protector para el *Patrón Prudente* y variable según tercil respecto al *Patrón Bebidas Azucaradas*, con significancia estadística en el caso de estos dos últimos.

3.5. Tendencias en la mortalidad por cáncer colorrectal en Córdoba, Argentina (1986-2006)

Luego de haber presentado el análisis de riesgos de ocurrencia de cáncer colorrectal, y considerando que la mortalidad constituye un indicador que complementa al de incidencia a la hora de cuantificar o describir la carga de enfermedad en una población, se analizaron las tendencias en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en la Provincia de Córdoba, en el período comprendido entre 1986 y 2006.

En el año 2006, 521 personas murieron por cáncer colorrectal en Córdoba, con una distribución uniforme según sexo (52% hombres y 48% mujeres). Sin embargo, en los cuatro periodos estudiados (1986-1990; 1991-1995; 1996-2000; 2001-2006), las tasas de mortalidad estandarizadas (TME) en hombres siempre fue superior a la estimada para la población femenina (Tabla 22). Se observa además que la TME mostró un leve aumento (PCA 0,3 con IC 95% 0,3;0,9) y descenso significativo (PCA -0,9 con IC 95% -1,7;-0,2) en hombres y mujeres, respectivamente. Esta tendencia decreciente en mujeres fue más evidente a partir de 1996 (PCA -2.1 con IC 95% -0.4;-0.1) (Tabla 22).

Tabla 22. Cáncer colorrectal: tasas de mortalidad estandarizadas por edad (TME, con población mundial de referencia, por 100.000 habitantes), global y truncada (35-64 años) y porcentaje anual de cambio según análisis joinpoint. Provincia de Córdoba, Argentina, 1986-2006.

	TME				Muertes †	Población†	TME (IC95%)	Tendencia 1		Tendencia 2		Tendencia 3	
	1986	1991	1996	2001			1986- 2006	Años	TME (IC95%)	Años	TME (IC95%)	Años	TME (IC95%)
	1990	1995	2000	2006									
Hombres													
Global	14,0	13,6	13,8	14,6	273	1570104	0,3 (-0,3;0,9)	1986 1989	6,1 (-7,1;21,2)	1989 1992	-3,3 (-25,5;25,5)	1992 2006	0,6 (-0,6;1,8)
Truncada (35-64 años)	16,7	16,2	15,3	17,2	78	479465	0,2 (-0,7;1,0)	1986 2000	-1,0 (-2,3;0,3)	2000 2003	7,8 (-19,7;44,7)	2003 2006	-3,5 (-16,2;11,1)
Mujeres													
Global	9,6	9,0	9,1	8,4	248	1651279	-0,9* (-1,7;-0,2)	1986 1989	-9,4 (-19,4;1,9)	1989 1996	2,1 (-2,0;6,5)	1996 2006	-2,1* (-0,4;-0,1)
Truncada (35-64 años)	11,6	10,1	11,0	11,1	50	516045	-0,4 (-1,4;0,6)	1986 1989	-11,5 (-24,0;3,2)	1989 2003	1,0 (-0,7;2,8)	2003 2006	-2,6 (-18,1;15,8)

†Numero de defunciones y tamaño poblacional en 2006.

*El porcentaje anual de cambio es estadísticamente significativo diferente a cero.

Como se muestra en Figura 18 fueron calculadas también las tasas específicas por edad y relacionadas con la cohorte de nacimiento, destacándose diferentes comportamientos de acuerdo al sexo. La curva de tendencia mostró un especial incremento en los grupos de mayor edad (sujetos mayores de 75 años) en hombres, mientras que en las mujeres mostraron un patrón opuesto en estos grupos etarios. Como puede apreciarse en la figura, en todas las cohortes de nacimiento, para un mismo grupo de edad, sus tasas fueron siempre superiores en hombres que en mujeres. En sujetos más jóvenes (menores de 50 años), las tasas específicas por edad mostraron tendencias similares en ambos sexos, con variaciones menos marcadas en las sucesivas cohortes de nacimiento para cada grupo de edad (Figura 18).

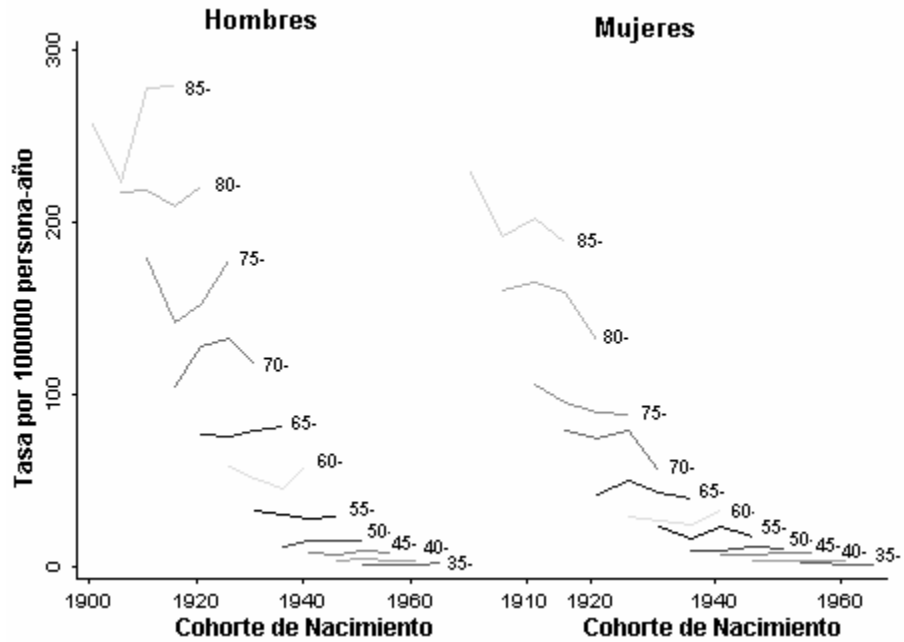


Figura 18. Tasas de mortalidad específicas por edad (por 100.000 habitantes) por cáncer colorrectal, según cohorte de nacimiento. Córdoba, Argentina, 1986-2006.

Respecto del efecto de la edad se observó un importante aumento en ambos sexos, aunque más acentuado en hombres. Los efectos cohorte y periodo reflejaron tendencias crecientes y decrecientes en hombres y mujeres, respectivamente (Figura 19).

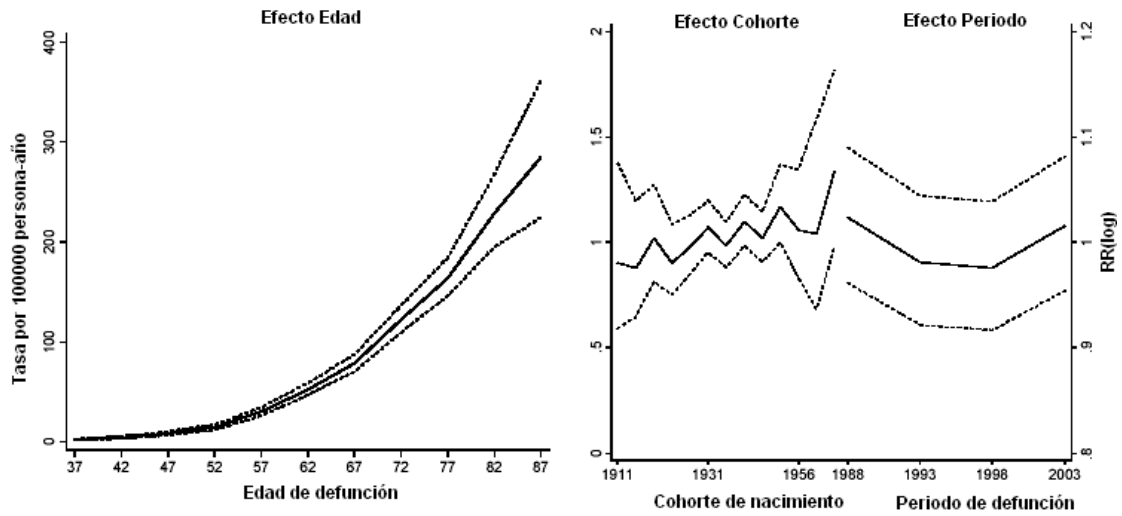
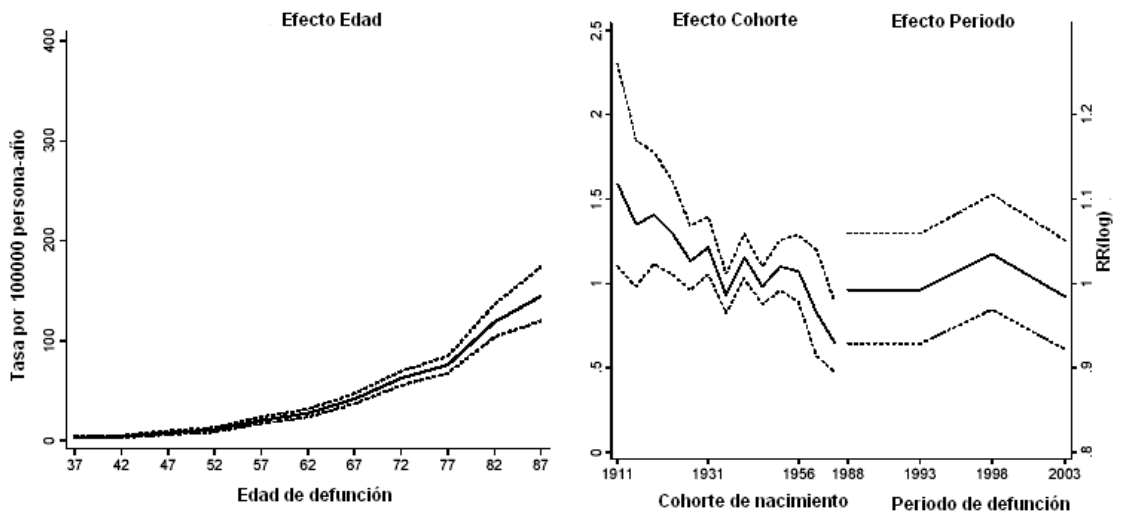
A**B**

Figura 19. Mortalidad por cáncer colorrectal: modelo edad-período-cohorte para hombres (A) y mujeres (B), Provincia de Córdoba (Argentina). El efecto de la edad se expresa como tasas truncadas (>35 años) por 100000 personas-año. Los efectos período y cohorte expresan riesgos relativos. Línea sólida: efecto estimado; línea punteada: IC 95%.

3.6. Tendencias en la mortalidad por cáncer de vejiga en Córdoba, Argentina (1986-2006)

A los fines de aportar a la caracterización de nuestro objeto de estudio (el cáncer, urotelial en este caso) en la población que reside en la Provincia de Córdoba, se condujo un análisis de las tendencias de mortalidad por cáncer de vejiga, 1986-2006. Esta descripción referida a mortalidad complementa los resultados antes presentados sobre la ocurrencia (incidencia) de este cáncer en la población bajo estudio, en tanto conjuntamente permiten valorar, de manera más acabada, la carga que ésta patología significa.

El presente análisis incluyó 2772 muertes certificadas por cáncer de vejiga, ocurridas entre 1986 y 2006 en Córdoba, Argentina, en personas mayores de 35 años. En 1986 (población estimada de 1.020.821 habitantes) un total de 98 hombres (TME 18,9) y 19 mujeres (TME 2,6) murieron por cáncer de vejiga, mientras que en 2006 (1.351.987 habitantes) estos valores fueron 101 (TME 12,3) y 35 (TME 3,0), respectivamente. En el periodo estudiado se observó una tendencia decreciente en ambos sexos, con porcentaje promedio de cambio anual (PCA) en las tasas de -2,54 (IC 95%: -3,5 ; -1,6) en la población masculina y -1,69 (IC 95%: -3,2 ; -0,2) en el sexo femenino.

Los resultados del análisis edad-período-cohorte se ilustran en la Figura 20. Las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga mostraron una tendencia creciente con la edad, de 0,88 (IC 95%: 0,3; 2,4) a 91,1 (IC 95%: 71,6; 115,9) en hombres, y de 0,36 (IC 95%: 0,08; 1,72) a 31,6 (IC 95%: 20,7; 48,2) en mujeres. Este incremento fue más marcado en hombres. El efecto período no fue significativo, aunque se registraron algunas fluctuaciones entre 1986-1990 y 2001-2006 para cada sexo. Finalmente, el efecto cohorte exhibió un patrón similar para hombres y mujeres, caracterizado por un riesgo de muerte en descenso, particularmente en las generaciones posteriores a 1931.

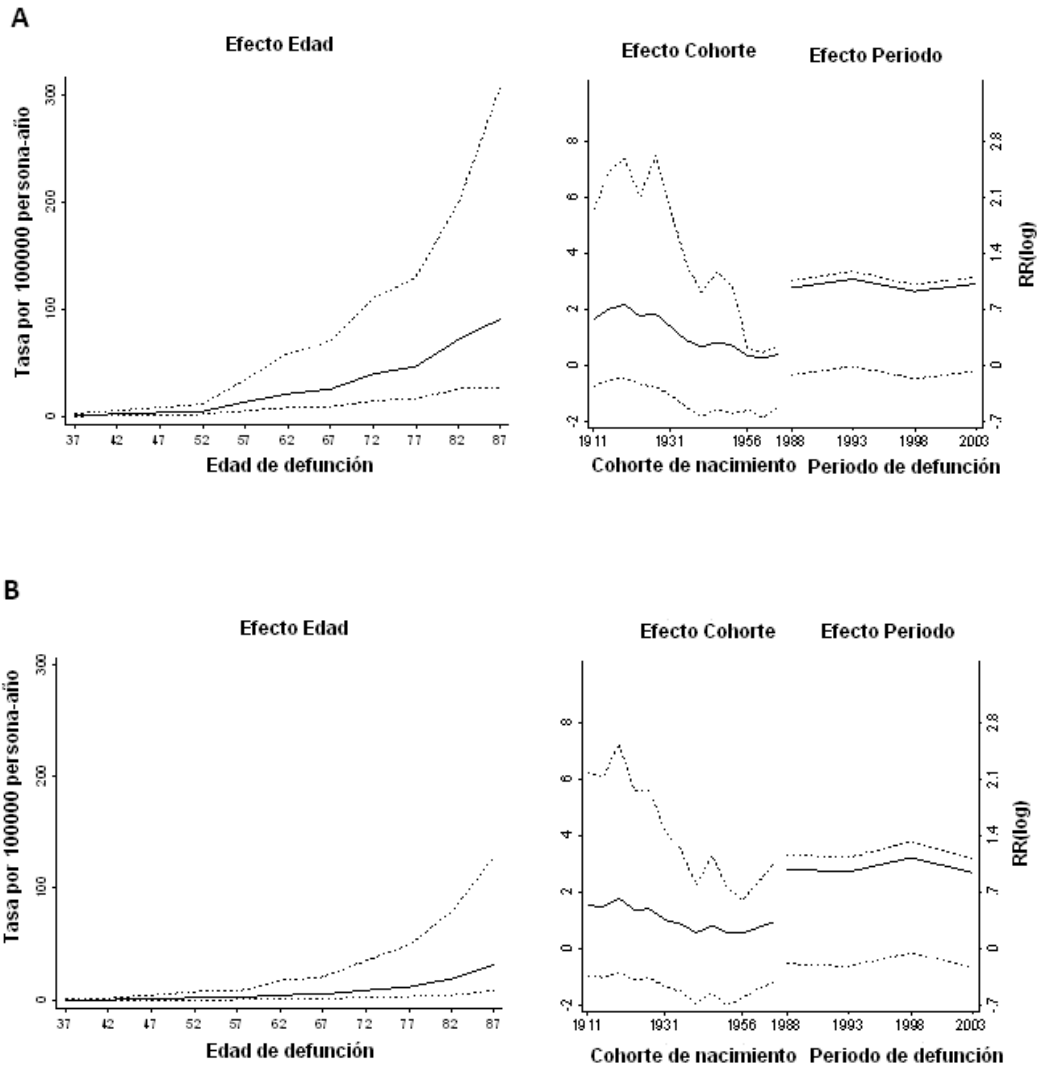


Figura 20. Mortalidad por cáncer de vejiga: Modelo edad, periodo y cohorte de nacimiento en hombres (A) y mujeres (B) de la provincia de Córdoba (Argentina), 1986-2006. Línea continua: efectos estimados. Línea de puntos: intervalo de confianza (95%). Efecto edad: expresado en tasas por 100.000 personas-año; efecto cohorte y periodo: expresados como log del riesgo relativo (RR).

La Tabla 23 muestra los resultados del ajuste del modelo multilevel, el cual indica que existió mayor riesgo relativo (RR) de muerte por cáncer de vejiga en varones, que fue además creciente para cada unidad de aumento en la TME por cáncer de pulmón. El riesgo se incrementó con niveles medios o altos de exposición a As en agua, respecto de niveles bajos. La presencia de aditividad de efectos (interacción) entre sexo y exposición a As

implicó riesgos relativos (RR) mayores entre hombres expuestos a niveles crecientes de As (respecto a las mujeres y nivel bajo de exposición a As).

Por último, existió distribución espacio-temporal no aleatoria en las TME por cáncer de vejiga en Córdoba, indicando que la distribución de las tasas de mortalidad presenta dependencia geográfica y temporal.

Tabla 23. Resultados de la estimación del modelo multilevel de las tasas de mortalidad estandarizadas por edad (TME) por cáncer de vejiga en Córdoba (Argentina), 1986-2006: efectos del sexo, TME por cáncer de pulmón (indicador del hábito de fumar) y exposición a arsénico (As), considerando la variabilidad geográfica y temporal.

<i>Efecto de covariables*</i>	RR (IC 95%)	Valores p
Sexo masculino (vs sexo femenino)	3,132 (2,881 ; 3,405)	<0,001
TME por cáncer de pulmón (variable continua)	1,001 (1,001 ; 1,002)	<0,001
Exposición a As, nivel medio (vs bajo)	0,949 (0,842 ; 1,069)	0,389
Exposición a As, nivel alto (vs bajo)	6,398 (5,361 ; 7,635)	<0,001
<i>Interacción biológica sexo-exposición a As*</i>		
Hombres con exposición media (vs mujeres y exposición baja)	1,363 (1,211 ; 1,534)	<0,001
Hombres con exposición alta (vs mujeres y exposición baja)	1,225 (1,041 ; 1,442)	0,015

* Variables cluster: año calendario de muerte (nivel 1) y departamento (nivel 2).
RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; As: arsénico

Capítulo 4. DISCUSIÓN

4.1. Discusión

En la presente tesis fueron identificaron tres patrones alimentarios emergentes en la población de la provincia de Córdoba, denominados como *Patrón Cono Sur* (caracterizado por elevadas cargas factoriales para carnes rojas, papa y vino), *Patrón Bebidas Azucaradas* (gaseosas y jugos), y *Patrón Prudente* (frutas y vegetales no amiláceos, y lácteos). Los principales resultados de este trabajo mostraron que, respecto al riesgo de ocurrencia de cáncer colorrectal, y en consideración de la presencia de antecedentes familiares de esta patología, el *Patrón Cono Sur* y el *Patrón Bebidas Azucaradas* evidenciaron un efecto promotor, mientras que el *Patrón Prudente*, mostró un efecto protector. Para tumores de urotelio, también fue observado un riesgo incrementado asociado al *Patrón Cono Sur* y a una adherencia media al *Patrón Bebidas Azucaradas*, en tanto, una adherencia elevada a este último patrón mostró una asociación inversa con la enfermedad, observándose agregación significativa ligada a la residencia en un ámbito urbano ó rural. Respecto al *Patrón Prudente* se observó una tendencia protectora en relación a la ocurrencia de cáncer urotelial, aunque no fue detectada como estadísticamente significativa.

El análisis de la distribución espacial de las tasas de incidencias de estos cánceres, también llevado a cabo en este estudio, mostró que en Córdoba, en el 2007, existió una variación geográfica a nivel de departamentos provinciales, con diferencias según sexo. La existencia de un patrón de incidencia diferencial para cada sexo ya ha sido reportada en la bibliografía para estos sitios tumorales (211). En concordancia con lo encontrado, en los estudios previos de Díaz y cols. (39-40), también conducidos en el territorio provincial en años anteriores (2003-2005), se encontró que existía una agregación o efecto “clustering” a nivel departamental en la distribución de las tasas de incidencia, y que este efecto, de tipo espacial, estuvo condicionado al sexo para la mayoría de los sitios tumorales, incluido colon y vejiga (39-40). Entre sus hallazgos se indicó además que existió un gradiente decreciente de la incidencia desde poblaciones altamente pobladas a departamentos con baja densidad poblacional. Esto no se observó tan claramente en el mapeo presentado en esta tesis para las tasas de incidencia de cáncer de colon y vejiga; fue coincidente, en

cambio, que la ciudad capital exhibiera, en general, las tasas más elevadas para ambos cánceres.

En conjunto, estos hallazgos aportan evidencia acerca de que el patrón de incidencia del cáncer, en este caso de colon y de vejiga, está altamente influenciado por la región geográfica y depende del sexo (39-40, 211). Se ha propuesto una plausible conexión entre la urbanización y los niveles de enfermedades crónicas no transmisibles en los países de bajos y medio ingresos (102). Las características culturales, económicas y ambientales que subyacen al patrón espacial de incidencia, así como sus mutuas interacciones y con el sexo, son por lo tanto cuestiones a dilucidar a los fines de comprender la compleja red causal de esta enfermedad. Los cambios en los hábitos alimentarios han sido propuestos como una explicación plausible de las variaciones en las tasas del cáncer, en tanto las poblaciones están adoptando rápidamente el sistema alimentario urbano-industrial asociado a la reciente transición demográfica, nutricional y epidemiológica en América Latina (211). En particular en Córdoba, ciertas características de la dieta en la ciudad (ingesta de carnes rojas, carnes asadas, grasas saturadas y fibra, entre otras) fueron ya reportadas como asociadas al riesgo de cáncer colorrectal en estudios anteriores (133-134, 136, 138). También existe evidencia que vincula la ingestión de arsénico en agua de bebida con el riesgo de algunos cánceres, incluido vejiga (1, 14, 76-77). Esto parece un argumento válido para explicar el patrón de distribución del cáncer en particular en Córdoba, con gran variabilidad geográfica, dado que en su conformación territorial cuenta con 26 departamentos con densidad poblacional variable (desde áreas muy urbanizadas a otras escasamente pobladas) y un amplio rango de exposición a As en agua de subterránea (17 departamentos con reconocida baja exposición a As, 7 con media y 2 con alta exposición) (77).

A nivel nacional, el cáncer de colon, representa la tercera neoplasia maligna en ambos sexos, con tasas de incidencia de 25,3 y 16,7/100000, en hombres y mujeres, respectivamente; por su parte, el cáncer de vejiga presentó tasas nacionales de incidencia de 10,7 en hombres y 1,7 en mujeres, en el año 2008 (59). Se observa que las tasas estimadas para estos sitios tumorales en el presente estudio, para la Provincia de Córdoba, fueron similares a las anteriores, salvo la correspondiente a cáncer colorrectal en la población femenina, la cual obtuvo valores algo menores (TIE 11,2). No obstante, cabe aclarar que en Argentina no existe un Registro Nacional de Cáncer que recoja información sobre la incidencia de esta patología en el país. Las tasas de referencia en el ámbito

internacional, antes mencionadas, provienen de la información brindada a la IARC-OMS por un único registro de tumores (el Registro de Tumores de Bahía Blanca) que cumple los estándares requeridos por dicho organismo, pero que no reviste necesariamente carácter nacional. Se destaca entonces la existencia del Registro Provincial de Tumores de la Provincia de Córdoba, de relativamente reciente creación (en el año 2003), pero de características particulares en tanto es el único registro del país que cubre una provincia completa (la segunda más poblada del país). El mismo alcanza, de este modo, al 9% de la población Argentina (40). Esto constituye una valiosa fuente de información en tanto permite establecer comparaciones más certeras sobre la carga de la enfermedad en el ámbito local y, por todo lo expuesto, también nacional. El primer estudio basado en el Registro de Tumores de la Provincia de Córdoba, analizó la distribución espacial de la incidencia por los cánceres más prevalentes en Córdoba, incluido el cáncer de colon y de vejiga (39-40). Comparativamente, las tasas globales de incidencia (estandarizadas por edad, por 100000 habitantes) de cáncer de colon reportadas por Díaz y cols. (40) para el total de la Provincia de Córdoba en el año 2004, fueron inferiores en hombres y superiores en mujeres, respecto de las estimadas para este cáncer en el presente estudio para el año 2007. Analizando estos resultados desde su evolución temporal, se destaca su concordancia con las tendencias de mortalidad observadas para este cáncer en la provincia, creciente y decreciente, en la población masculina y femenina, respectivamente, entre 1986-2006 (161). Considerando que en el año 2004 se reportó una tasa de incidencia de cáncer de vejiga de 13,3 en hombres (40), y en el presente estudio esta tasa fue estimada, para el año 2007, en torno a los 11 casos por 100000 habitantes/año, se puede suponer que también respecto al cáncer de vejiga la tendencia en la mortalidad acompañó la aparente tendencia decreciente de sus tasas de incidencia, específicamente en la población de hombres de la Provincia. De hecho, en Córdoba se ha observado que las tasas de mortalidad por éste cáncer han descendido en los últimos veinte años (162), lo cual fue concordante y puede vincularse con la tendencia favorable también observada con respecto a la mortalidad por cáncer total, la cual registró un descenso importante, especialmente a partir de 1996 y en hombres (163). Se ha sugerido que, probablemente, esto signifique un descenso paralelo de la exposición a algún factor de riesgo asociado a estas enfermedades (de origen alimentario o ambiental) en la población de Córdoba, a lo largo de las últimas décadas.

También a nivel mundial, se ha reconocido que el cáncer es una problemática de salud generalizada, global, pero que no se manifiesta de la misma manera en todo el mundo, es decir que muestra cierta dependencia geográfica. Si comparamos las tasas obtenidas para la Provincia de Córdoba, en relación a las tasas reportadas por la mencionada fuente (IARC-OMS) (59) para otros países de la región (sin considerar Argentina), encontramos que el país vecino de Uruguay es el único que supera las tasas de incidencia estimadas para cáncer de colon, tanto en hombres como en mujeres. Respecto a cáncer de vejiga, también Uruguay es el único país de Sudamérica que registra una tasa de incidencia similar y aún superior a la estimada localmente, en particular en el sexo masculino, según Ferlay y cols. (59). Por otra parte, según los datos reportados en el III Atlas de Incidencia del Cáncer en el Uruguay, 2002-2006 (12), las tasas de incidencia de cáncer colorrectal y de vejiga también superaron, en términos absolutos, a las obtenidas en el presente estudio para la provincia de Córdoba, incluso duplicando su valor en el caso del cáncer colorrectal en la población femenina.

Si observamos las distintas culturas alimentarias dominantes en los países latinoamericanos se destaca la vasta diferencia entre la escasa cantidad de carne ingerida por los países centroamericanos, y las cantidades disponibles en países como Argentina e Uruguay (57). Así, ambos países son de características particulares dentro de Sudamérica, donde los alimentos de origen vegetal son de bajo consumo, comparados a aquellos de origen animal (8, 112). Se ha reportado que aproximadamente el 16,1 % del suministro de energía alimentaria (Cal/persona/día) proviene de la ingesta de carnes en la población argentina, mientras que solo un 4,6% representa el consumo de frutas y hortalizas en la misma (55). Esta tendencia a una elevada ingesta de carnes, predominantemente de tipo bovina, también fue observada en los habitantes de la ciudad de Córdoba (133), en quienes se estimó un consumo diario promedio de 280g/día. No obstante, es muy escasa la información acerca de cuáles son los consumos dietarios habituales en nuestro país o si existen subpoblaciones con diferentes hábitos alimentarios, o más aún, si estos patrones de consumo alimentario se asocian con patrones de enfermedad.

Debe considerarse que si bien en Argentina se han conducido algunos estudios epidemiológicos sobre hábitos alimentarios en grupos poblacionales diversos, estos aportan información aislada, con representatividad parcial. Aún no se cuenta con información representativa a nivel nacional, e incluso regional o provincial al respecto. Solo en años recientes se realizó la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (125), cuyo

muestreo alcanzó a la totalidad de las provincias del país, pero su población objetivo se limitó a los niños, embarazadas y mujeres de 10 a 49 años. Por ende, aún no es posible identificar, con rigor científico, las características particulares de la alimentación de los argentinos en su conjunto. Pese a esto, como fue mencionado, diversos estudios proveen información sugestiva al respecto, y entre los rasgos característicos de la alimentación habitual de la población argentina se han sugerido, por ejemplo, el elevado consumo de carnes rojas (112, 133), la parrilla como método de preferencia para la cocción de carnes (136), la habitual ingesta de vino (130, 131) y el consumo típico de la infusión mate (13, 131), como los más sobresalientes.

No obstante la ausencia de estudios representativos a nivel nacional sobre ingesta alimentaria, se ha propuesto que el tipo de alimentos más consumidos en el país puede deducirse, de manera indirecta, a partir del análisis de las hojas de balance de alimentos de la FAO, las cuales muestran las tendencias en el suministro alimentario global nacional. Así, a partir de estas, la FAO ha reportado que, de acuerdo a la contribución de los principales alimentos a la disponibilidad de energía, los productos alimentarios individuales que integran principalmente la dieta media nacional son: pan, harinas y fideos, carne vacuna, azúcar, leche, quesos, aceite de girasol, papa, verduras de hoja, arroz, naranja, manzana, banana y tomate, manteca y grasa, y vino (55). La identificación de patrones alimentarios realizada en el marco de esta tesis, mostró concordancia con esto, en tanto fueron reconocidos como grupos de alimentos (o alimentos) dominantes a varios de los descriptos por la FAO. Fue la excepción las bebidas azucaradas (jugos y gaseosas), cuyo consumo integra uno de los patrones característicos identificados, pero no figura en la lista de alimentos más relevantes a nivel nacional. Es factible entonces pensar que esto constituya una particularidad de la dieta de la población local, que escapa al patrón nacional.

Aunque en su reporte este organismo reconoce la ausencia de encuestas nacionales de consumo alimentario, presenta información adicional sobre consumo de alimentos en Argentina, basándose en la encuesta de gasto de hogares realizada por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC) en el ámbito metropolitano (Capital Federal y Gran Buenos Aires). A partir de esta fuente expuso que el consumo energético medio fue de 2951 Cal/día por persona, con una diferencia de un 40% entre el primer y último quintil (2428 y 3270 Cal/persona/día) (55). Estos valores son algo inferiores a los observados en promedio, para los sujetos casos y controles que participaron del presente estudio en

Córdoba, en quienes se estimó una ingesta energética media siempre superior a 3000 Cal (con un máximo de 3661 ± 1323 Cal/día en los sujetos con cáncer colorrectal). Específicamente respecto a cáncer colorrectal, Navarro y cols. (138), en su estudio caso-control en la ciudad de Córdoba, reportó una ingesta media energética en casos (VET de 3920 Cal/día) aún superior a la aquí encontrada (VET 3661 Cal/día), la cual pareciera estar ligada al mayor consumo de lípidos en ese estudio: 172,8 g/día en comparación a los 146,8 g/día encontrados en el presente trabajo. Estos autores emplearon el mismo instrumento y *software* alimentario para la recolección y análisis de datos sobre ingesta dietaria, lo cual valida las comparaciones establecidas. Siendo que el estudio de Navarro fue conducido solo en ámbito de la ciudad, y en el presente se incorporó a las regiones rurales, se plantea el interrogante de cuánto y en qué aspectos los hábitos alimentarios se diferencian de acuerdo con el grado de urbanización en el que reside un individuo.

En relación a la ingesta media de vitaminas y minerales estimada en los grupos controles y casos (de cáncer colorrectal y urotelial) bajo estudio, se observó que, en general, los valores superaron las Ingestas Diarias de Referencia 1997-2001 (64). Solo el consumo medio de calcio y vitamina E no alcanzó los valores de ingesta recomendados, en ninguno de los grupos anteriores. Se podría suponer entonces que su insuficiencia no está ligada a la presencia de la enfermedad, sino que sería una característica propia de la población de referencia. De hecho, con respecto al calcio, ya la FAO había advertido que era el único nutriente en Argentina que, en la relación entre disponibilidad de alimentos y recomendación, no presentaba una disponibilidad plena (es decir, no alcanzó a cubrir plenamente la recomendación para ese nutriente) (55).

En la presente tesis, tres factores (patrones) fueron extraídos del conjunto de datos sobre ingestas alimentarias en sujetos sanos (489 controles) de la Provincia de Córdoba. Estos factores explicaron el 46% de la variabilidad total de ese conjunto de datos, lo cual es una proporción aceptable de la varianza interindividual de la ingesta alimentaria (37, 183). Incluso, la mayoría de los trabajos exploratorios en este campo han reportado varianzas acumuladas por debajo del 30% (51).

La definición del primer patrón como *Patrón Cono Sur* estuvo ligado a un aspecto cultural, dado que los grupos alimentarios que resultaron dominantes en su constitución (carnes rojas, papa y vino), se han reconocido de consumo habitual y característico en este sector de latinoamérica (Argentina y Uruguay, como ya se hizo mención anteriormente) (8, 130, 131, 133). El criterio adoptado, en cambio, para la denominación del patrón *Bebidas*

Azucaradas se basó en la carga factorial del grupo de alimentos que resultó dominante en el análisis, mientras que en el *Patrón Prudente* se denominó de este modo en base a la relación de los grupos alimentarios que lo conformaron (vegetales no amiláceos, frutas y lácteos) con la enfermedad bajo estudio (el cáncer), sobre la cual, en general, se refiere un efecto protector de estos alimentos (211). Todos los criterios adoptados son considerados válidos en la bibliografía (165). Aportando a esto, el análisis de la estructura de correlación entre los consumos de los nutrientes y los patrones identificados permitió corroborar que la denominación de los mismos (sus nombres) fue coherente con la constitución nutricional de los alimentos que los componen. El análisis de las correlaciones nutrientes-patrón, como complemento al análisis de componentes principales, ha sido implementado también por otros autores en estudios epidemiológicos sobre hábitos alimentarios y cáncer (38).

Antes de establecer comparaciones entre los resultados de esta tesis y los provenientes de estudios epidemiológicos similares sobre patrones alimentarios, es necesario considerar que aunque se encuentra en la bibliografía denominaciones comunes para algunos patrones (*patrón "occidental", "prudente", "saludable",* etc), éstos no representan necesariamente los mismos hábitos alimentarios en las distintas poblaciones, dado que estos conceptos no están preestablecidos ni está estandarizada su conformación en término de alimentos. De hecho, bajo un mismo nombre, pueden incluirse diferentes tipos de alimentos o formas de consumo que fueran potencialmente específicas en sus poblaciones de referencia (171). Esto ha sido reconocido como una limitación de la metodología basada en patrones alimentarios, pese a sus innegables ventajas. En consideración de lo anterior, a continuación se establecerán algunas similitudes y diferencias con los estudios preexistentes en el tema, basados en los elementos comunes que emergen en algunos patrones.

En el presente estudio se analizó la relación entre los tres patrones alimentarios antes mencionados y la presencia, específicamente, de cáncer colorrectal. Dado que este cáncer en particular cuenta con abundante evidencia que avala su asociación con diversos componentes de la dieta (211), es uno de los sitios tumorales más abordado desde el enfoque de patrones alimentarios, aunque aún su uso no se ha generalizado a nivel mundial. Randi y cols. (2010), presentaron una revisión bibliográfica sobre patrones dietarios y cáncer colorrectal, analizando 32 estudios epidemiológicos publicados entre 1992 y 2009 (171), de los cuales apenas uno era conducido en América Latina, en Uruguay

y por De Stefani y col (38). Esto brinda relevancia a los resultados que del presente trabajo se desprendan, en tanto aportan a la caracterización regional de la problemática bajo estudio.

El primer patrón identificado en el marco de esta tesis, denominado *Patrón Cono Sur*, estuvo caracterizado, básicamente, por elevadas cargas factoriales para la ingesta de carnes rojas, papas y vino, y mostró un efecto promotor del cáncer colorrectal. Si bien no se encontró en la bibliografía estudios que reprodujeran un patrón alimentario con tal conformación, sí se hallaron algunos que encontraron asociaciones de riesgo a partir de patrones similares, al menos parcialmente, al *Patrón Cono Sur*. Así, por ejemplo, el frecuentemente denominado *Patrón Occidental (Western Pattern)*, en cuya constitución característica está siempre presente la elevada ingesta de carnes rojas y procesadas (en algunos casos también junto al alto consumo de papas), ha mostrado, en la mayoría de los casos y coincidentemente con nuestros resultados, un efecto promotor del cáncer de colorrectal (37-38, 66, 87, 183, 212), aunque algunos autores reportan también la ausencia de tal asociación (189). También otros patrones alimentarios caracterizados por el consumo de bebidas alcohólicas (*Patrón Bebedores ó Drinkers Pattern*) (166) o por la combinación de carnes y papas (con denominaciones como *Patrón cerdo/carne procesada/papas* (46); *Patrón alto en grasas/carnes/papas* (208); ó *Patrón carne y papa* (62)), mostraron efectos desfavorables sobre la ocurrencia de cáncer colorrectal. Cabe aclarar que algunos de estos estudios evalúan la asociación de los patrones alimentarios de acuerdo con la localización anatómica del cáncer (183, 212) y/o para cada sexo en particular (46, 62, 66, 87, 183, 212), distinciones que no se realizaron en el presente trabajo.

El estudio de De Stefani y cols. (2011) (38) sobre cáncer colorrectal y patrones alimentarios en Uruguay, un país sudamericano con reconocidas similitudes geográficas y de estilo de vida a la provincia de Córdoba (Argentina), identificó cuatro patrones alimentarios para la población masculina (denominados *Patrón Prudente, Tradicional, Occidental, Bebedores*) y tres para la población femenina (*Prudente, Occidental, Bebedores*), estratificando el análisis por sitio tumoral (colon, recto ó ambos). Por sus conformaciones (según grupos de alimentos dominantes), los patrones *Occidental y Bebedores*, en su conjunto, podría englobar al que fue denominado como *Patrón Cono-Sur* en el presente estudio. Sin embargo, el efecto observado no fue exactamente el mismo. El *Patrón Occidental*, definido en ese estudio en base a altas ingestas de carnes rojas, procesadas y

huevos, mostró, como en nuestro caso, un efecto promotor significativo sobre el cáncer de colon, mientras que el *Patrón Bebedores* no mostró una asociación significativa con la patología en cuestión. Cabe considerar, no obstante, que este último patrón no incluye como constituyente principal solo al vino (como en el caso del *Patrón Cono-Sur*), sino que incorpora también a la cerveza y el aguardiente. Considerando que hay estudios que sugieren un posible efecto protector de la ingesta de cerveza (95, 145), es posible que esta variable contrarreste el efecto promotor observado para el vino, en el marco del grupo de bebidas alcohólicas.

Como ya se ha mencionado, en Córdoba existen estudios previos que han reportado un consumo elevado de carnes y derivados en esta población (280g/día). De acuerdo a estos, este grupo de alimento aportaría el 65% de la ingesta proteica total, 71% de los lípidos y el 80% de los ácidos grasos saturados ingeridos (133, 136). Los primeros estudios que valoraron la asociación entre la ingesta de carnes y el cáncer colorrectal a nivel local, mostraron que una elevada frecuencia en el consumo de carnes asadas (con costra tostada) estuvo asociada con un riesgo incrementado para este cáncer (134), y que, coincidentemente, también la ingesta de ácidos grasos saturados y de colesterol podría incrementar el riesgo (138). Estos autores, en el 2004, reportaron además, que el método de cocción de las carnes, especialmente a altas temperaturas y en contacto directo con la fuente de calor (carnes asadas o a la plancha), está asociado directamente con la ocurrencia de cáncer colorrectal (136). Estos hallazgos aportaron evidencia adicional, aunque desde el nivel local, al substancial caudal de estudios epidemiológicos que arribaron a resultados similares sobre el rol del consumo de carnes en la carcinogénesis colónica. La WCRF concluye que la ingesta carne roja está convincentemente asociada al cáncer colorrectal (211). Entre los mecanismos subyacentes que posiblemente explican esta fuerte asociación directa de las carnes rojas y procesadas con el riesgo de este cáncer, se incluye la generación de compuesto N-nitrosos en el cuerpo (potencialmente carcinógenos) luego de la ingestión de nitritos y nitratos dietarios (adicionados a las carnes procesadas como medio de conservación), y la producción de aminas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos resultantes de la cocción de las carnes a altas temperaturas (9, 60, 136, 211).

Nuestro trabajo aportó evidencia que avala la alerta sobre los riesgos elevados de cáncer asociados a patrones que incluyen la ingesta de papa (46, 62, 208), lo cual coincide con otros estudios epidemiológicos en otros países. Se ha sugerido que la cocción de

algunos alimentos amiláceos, entre ellos las papas, a altas temperaturas (por encima de los 120°C), da lugar a la formación de acrilamida (25, 60), un compuesto “probablemente carcinógeno para el ser humano”. Así lo califica la IARC basándose en la evidencia existente, inadecuada en humanos pero suficiente en animales experimentales (25). Se concuerda entonces en que, a pesar del potencial carcinogénico de este compuesto observado en roedores, la evidencia respecto al riesgo de cáncer en humanos por exposición alimentaria a acrilamida es insuficiente, y débilmente sugestiva como para extraer conclusiones al respecto que expliquen los mencionados resultados.

Un aspecto distintivo de la alimentación de la población Argentina es el consumo frecuente de vino, bebida alcohólica de preferencia en esta población (28, 131), que incluso acompaña frecuentemente a la ingesta de carnes. De hecho, nuestro país ha estado, tradicionalmente, entre los mayores productores de vino *per capita* (130), y en consecuencia, registra altos niveles de consumo. Según las hojas de balance de la FAO, se estima, indirectamente, que el consumo de bebidas alcohólicas (cerveza y vino) se encuentra en torno a los 181 g/día/persona en Argentina (según datos 2001-2003) (56). Estos valores son próximos a los encontrados en el presente estudio caso-control para cáncer colorrectal, donde se estimaron ingestas medias de bebidas alcohólicas de 174 y 201 g/día en sujetos con cáncer colorrectal y sus controles, respectivamente.

En un meta-análisis sobre estudios de cohorte publicados entre 1990 y 2005 sobre la relación entre la ingesta de alcohol y cáncer colorrectal se reportó un aumento del 15% del riesgo por cada 100 gramos de incremento en la ingesta de alcohol semanal (128). También a nivel local existen datos que informan sobre el efecto promotor, para esta enfermedad, de la ingesta de alcohol. Se observó que en la ciudad de Córdoba, el riesgo de cáncer colorrectal fue casi tres veces superior en personas que ingirieron bebidas alcohólicas, contra las que no las consumen (abstemios), efecto también observado, en particular, para los consumidores regulares (dos o más veces por semana) de vino (131).

Una relación de dosis-respuesta entre el volumen de alcohol consumido y el riesgo esta enfermedad ya ha sido reportada. La evidencia de que un consumo superior a 30g/día de etanol proveniente de las bebidas alcohólicas es una causa de cáncer colorrectal en hombres es convincente, y probable también en mujeres (211). En términos generales, la bibliografía reporta que la relación causal entre el consumo de alcohol y diversos cánceres, entre los que se incluyen el cáncer de colon y recto, está bien establecida (20). De todas maneras, el mecanismo por el cual el consumo de alcohol ejerce su efecto carcinógeno no

está completamente definido, aunque un evento plausible sería el efecto genotóxico del acetaldehído, principal metabolito del etanol (128), su rol como solvente de algunos carcinógenos del tabaco, ó los cambios que induce en el metabolismo del folato (20).

Otro patrón alimentario emergente en la población de Córdoba que se asoció a un riesgo incrementado de cáncer colorrectal en esta tesis fue el *Patrón Bebidas Azucaradas*, compuesto básicamente por los consumos de jugos y gaseosas. Este patrón no ha sido identificado en otras áreas de Sudamérica (37, 38), ni como tal en ningún otro estudio. No obstante, se asemeja a otros dos encontrados en poblaciones de Estados Unidos (123, 184), aunque en esos casos no se reportó asociación entre los escores del patrón y el riesgo de este cáncer.

Se ha establecido que cualquier desregulación severa del metabolismo de la glucosa es un factor de riesgo para cáncer. Por ende, alimentos como las bebidas azucaradas, que contribuyen a la hiperinsulinemia dado su alta carga glicémica podría jugar un papel en la promoción de la carcinogénesis. Diversos estudios epidemiológicos han testeado la hipótesis de que existe una asociación entre una dieta con alta carga glicémica y el cáncer, encontrando un riesgo incrementado, entre otros, para cáncer colorrectal (47), aunque otros no corroboran tal asociación (63). Esto podría explicar el efecto promotor aquí observado para el *Patrón Bebidas Azucaradas*. Los resultados serían también consistentes con algunos hallazgos a nivel de nutrientes que reportan, por ejemplo, que los azúcares simples (de los cuales las bebidas azucaradas son fuente) están asociados con una incrementada proliferación colónica y focos de criptas aberrantes, los cuales son precursores del cáncer de colon (211). También se encontró un riesgo incrementado de adenoma colorrectal con niveles elevados de fructosamina, un indicador del nivel de glucosa en la sangre sensible a alimentos con alto índice glucémico (126). No obstante, en consideración de que el alimento gaseosa y/o jugo se compone de mucho más que azúcares (agua, aditivos colorantes, saborizantes, aromatizantes, hierbas, endulzantes químicos, caféina, e incluso a veces vitaminas o minerales adicionados, entre otros), y dada la escasa evidencia respecto de su asociación específica con cáncer, es necesario ser cauteloso en la interpretación de resultados. Incluso se ha sugerido que en dicha interpretación, cuando se trata de bebidas en general, debe considerarse la confusión con otros hábitos. Suele darse, por ejemplo, que las personas más activas consumen más líquidos, ó que los bebedores intensos de gaseosas y café sean también fumadores y/o bebedores de alcohol (211).

El *Patrón Prudente*, caracterizado por altas cargas factoriales para vegetales no amiláceos, frutas y lácteos, mostró en este estudio un efecto protector para cáncer colorrectal. Aunque con diversas denominaciones ("*Prudente*", "*Saludable*", "*Vegetales y frutas*", entre otras), en general, los patrones caracterizados por dominancia del grupo verduras y frutas, y a veces también de la ingesta de lácteos, muestran un efecto favorable en la reducción del riesgo de cáncer colorrectal (171). Este tipo de patrón ha sido emergente en estudios similares al presente, aunque a partir de poblaciones de diversas procedencias: Norteamérica (66, 62, 184), Europa (189) y Sudamérica (38). En Uruguay específicamente, se identificó un patrón alimentario en hombres bajo la misma denominación, el cual apenas se diferenció por incorporar también a la ingesta de carnes blancas en su caracterización, mostrando, al igual que en nuestro estudio, un efecto protector significativo sobre cáncer de colon, recto y colorrectal (38).

El efecto protector observado del *Patrón Prudente* sobre el cáncer colorrectal, podría estar asociado con la fuerte evidencia que sugiere que alimentos fuentes de fibra alimentaria, como las frutas y vegetales no amiláceos que lo conforman, probablemente proteja contra esta enfermedad (47, 69, 211). Se suma a esto el alto contenido de compuestos con función antioxidantes (vitaminas y minerales), provenientes de este grupo alimentario, y el posible efecto protector del calcio y otros componentes bioactivos presentes en la leche (211). En efecto, ha sido reportado que en cáncer colorrectal existe un aparente efecto sinérgico del calcio, vitaminas D, E y carotenoides, con riesgo relativo de hasta 0,46 en sujetos que reportan elevadas ingestas de calcio/vitamina D y antioxidantes, comparados con aquellos que refieren bajas ingestas de ambos grupos de nutrientes (92).

En la ciudad de Córdoba, se ha reportado que la ingesta de fibra insoluble estuvo asociada, significativamente, con un riesgo disminuido de cáncer de colon (138), lo cual es concordante con nuestros hallazgos. También el estudio EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*), que recabó información sobre ingesta alimentaria en una cohorte de 519978 sujetos de diez países Europeos, encontró que los individuos que consumieron 35 gramos de fibra dietaria al día presentaron una reducción del riesgo de cáncer colorrectal del 40%, comparados con aquellos con una ingesta media diaria de solo 15 gramos de fibra (69).

El efecto benéfico de la fibra parece estar mediado por su efecto a nivel intestinal, en tanto diluye el contenido fecal, disminuye el tiempo de tránsito intestinal, además de

intervenir en la producción de ácidos grasos de cadena corta (producto de la fermentación de la flora intestinal), los cuales han demostrado a nivel experimental inducir la apoptosis e intervenir en el proceso de diferenciación celular (211). Otros compuestos bioactivos de las frutas y verduras que se han involucrado en la quimiopreención del cáncer colorrectal son, por ejemplo, los fitoestrógenos (33), el ácido fólico (49, 86), selenio, vitamina C, flavonoides y carotenos (47, 90, 201, 211), muchos de los cuales son potencialmente antioxidantes. Los antioxidantes tienen la propiedad de atrapar radicales libres y moléculas reactivas de oxígeno, protegiendo a la célula contra el daño oxidativo (211). No debe olvidarse sin embargo, que justamente desde el enfoque de patrones alimentarios se contempla la multiplicidad de factores que conforman la dieta, y por ende sus efectos, pero a partir de una única exposición (resultando en un efecto). Por lo tanto, los argumentos vertidos acerca del efecto de diferentes alimentos o compuestos alimentarios son válidos, teóricamente, aunque de manera parcializada, restando aún valorar la interacción de los efectos.

Los lácteos, por su parte, constituyen un grupo alimentario heterogéneo, en tanto incluye tanto a la leche, productos fermentados como el yogur, y los quesos, en todas sus variedades. Por ende, entre la evidencia científica sobre lácteos y cáncer, se encuentran estudios que abordan a estos en su conjunto, ó de manera diferencial a cada subtipo, o que se remiten a investigar el efecto del calcio. La evidencia generada a partir de estudios epidemiológicos ha sido consistente en que existe una asociación inversa entre la ingesta de leche o calcio, y el riesgo de cáncer colorrectal (78, 98). Así lo informa también en su último reporte la WCRF-IARC, quien además concluye que existe evidencia que, aunque limitada, sugiere que el consumo de queso aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, probablemente por su aporte de ácidos grasos saturados, los cuales actúan como mediadores en el proceso inflamatorio y estimulan un incremento en la producción insulínica (211). Además, la leche y sus derivados, contienen diversos micronutrientes y constituyentes bioactivos que pueden intervenir en el proceso carcinogénico. La reducción en el riesgo a partir de los lácteos podría no sólo estar ligado a su elevado contenido de calcio, sino a la presencia de otros componentes con potencial efecto quimiopreventivo como la vitamina D, ácido butírico, ácido linoleico conjugado (CLA) (100), esfingolípidos, y bacterias probióticas en los productos fermentados como el yogur (164). Un aporte importante de estos compuestos a partir de los lácteos, sumado al de los mencionados compuestos antioxidantes y la fibra de los vegetales y frutas que conforman el *Patrón*

Prudente, podría explicar la asociación inversa observada en el presente estudio entre este y el cáncer colorrectal.

En virtud de lo expuesto, es posible afirmar que existe evidencia científica que brinda argumentos válidos para explicar los efectos sobre el riesgo de cáncer colorrectal de los *Patrones Alimentarios Cono Sur*, *Bebidas Azucaradas* y *Prudente* identificados en esta tesis. En este punto, es necesario considerar que en el presente estudio, las estimaciones de riesgo incorporaron la variabilidad aportada por una característica de orden familiar, como lo es la presencia de antecedentes familiares de cáncer colorrectal. Esto se propuso en base a la reconocida génesis hereditaria de algunas neoplasias, como los pólipos intestinales, precursores del cáncer colorrectal (58) y a la potencial interacción genes-factores ambientales (dieta) que podría alterar la susceptibilidad individual a cáncer colorrectal (24). Los resultados de nuestro trabajo fueron consistentes con esto, dado que efectivamente se estimó que el riesgo de un individuo sin antecedentes de cáncer colorrectal se vería triplicado si tan solo se moviera al grupo con antecedentes familiares de la enfermedad. Si bien esta característica familiar no fue estudiada en otros trabajos sobre hábitos alimentarios bajo la metodología estadística de los modelos multinivel, la posible interacción entre factores dietarios y la historia familiar de cáncer colorrectal ha sido considerada en algunos estudios. En su reciente revisión bibliográfica sobre patrones alimentarios y cáncer colorrectal, Randi y cols. (2010), encontraron tres trabajos de distintas procedencias que consideraron este factor. Un estudio conducido en Hawái concluyó que los antecedentes familiares de cáncer colorrectal incrementan el riesgo de cáncer colorrectal en hombres, principalmente a través de su interacción con exposiciones ligadas a estilos de vida, principalmente una ingesta elevada de carne roja y alcohol (102). Otro estudio de procedencia americana (EEUU) reportó que sujetos con antecedentes familiares de este cáncer, que consumen una dieta predominantemente occidental, tuvieron un riesgo incrementado de cáncer de colon, comparado con aquellos sin historia familiar de la patología y bajos niveles de una dieta occidental (184). Estos hallazgos son consistentes con los encontrados en el presente trabajo respecto al *Patrón Cono Sur*, aunque el primer estudio aplica otra metodología para la identificación de patrones alimentarios. Aporta también evidencia similar un tercer estudio de origen italiano que observó un efecto promotor conjunto ligado a la presencia de historia familiar de cáncer colorrectal y factores de riesgo alimentarios en la vida adulta, entre los cuales se incluye la ingesta de carnes rojas (61).

En la estimación de riesgos de cáncer colorrectal se incluyeron algunas covariables a los fines de mejorar el ajuste y obtener mayor validez en las estimaciones de efectos de los patrones alimentarios, lo cual constituyó el objetivo central de estudio. El IMC, el trabajo en industria con exposición a contaminantes químicos y el nivel socioeconómico, fueron las covariables consideradas. Existe en la bibliografía abundante evidencia de que el exceso de grasa corporal, medida por el IMC, se asocia a un riesgo incrementado de diversos cánceres (177, 211), y en especial, de cáncer colorrectal (48, 74, 142, 211). De hecho, numerosos estudios epidemiológicos identifican consistentemente un riesgo incrementado de desarrollar carcinoma colorrectal en la obesidad (48, 177). Esto reviste especial relevancia en Córdoba, donde se ha reportado recientemente una prevalencia de sobrepeso y obesidad en la ciudad capital de 52% y 17%, respectivamente (2). Como era de esperar, en el presente estudio también se observó un riesgo incrementado de cáncer colorrectal con cada aumento unitario en el IMC. Los mecanismos que explicarían esta asociación involucran alteraciones hormonales y otras ligadas a una respuesta inflamatoria del cuerpo (177, 211).

En este estudio, el análisis preliminar de riesgos mostró un riesgo de cáncer colorrectal dos veces superior en sujetos que trabajaron en industria expuestos a contaminantes químicos *versus* los que no presentaron dicha exposición laboral, lo cual motivó su incorporación en la estimación de riesgos a partir del enfoque de modelación multinivel. En dicho análisis se corroboró el efecto promotor antes observado. Aunque existe alguna evidencia referida a la relación entre exposición ocupacional a contaminantes y el cáncer de colon, se ha reconocido que esta es en general limitada o inconsistente (54).

Otra covariable incorporada en el modelo multinivel propuesto que mostró un efecto promotor de la enfermedad fue el nivel socioeconómico. En particular se encontró un riesgo incrementado, significativamente, en sujetos del nivel socioeconómico bajo, en comparación al nivel socioeconómico alto. En un estudio sobre mortalidad por cáncer y pobreza en Argentina, se observó una significativa correlación geográfica entre las tasas de mortalidad por cáncer de colon y el NBI (indicador del nivel socioeconómico), sugiriéndose además que diferencias en la dieta, especialmente en el consumo de carnes, entre diferentes niveles socioeconómicos, podrían estar implicados en las diferencias observadas en cuanto al riesgo (113). Otra posible explicación de la asociación inversa entre el NSE y el cáncer puede ser la reportada inequidad en el acceso a la atención de esta enfermedad (incluido a un adecuado y oportuno método de screening) (107), y la inequidad

educacional (personas con bajo nivel educacional tendrían mayor riesgo que aquellos con alto nivel educacional) (103). Esto último es válido en consideración de que, en la presente tesis, el NSE incluye la información del nivel de instrucción.

Fue objetivo del presente estudio valorar los efectos de los patrones alimentarios identificados también sobre el riesgo de ocurrencia de tumores de urotelio. En los últimos años la literatura científica ha prestado creciente interés a la asociación entre factores dietarios y el cáncer de vejiga, otorgándole crédito a la hipótesis de que carcinógenos de origen alimentario, que entran en contacto con el urotelio al ser excretados por la orina, están involucrados en la patogénesis de este cáncer (188, 211). También el efecto quimiopreventivo de algunos micronutrientes con propiedades antioxidantes o con posible rol protector de la integridad de los epitelios (122, 176, 188), ha motivado el estudio en relación a tumores uroteliales. No obstante, a diferencia de otros cánceres, donde la relación con factores alimentarios ha sido ampliamente probada, la asociación con tumores de urotelio cuenta con evidencia aún limitada e inconclusa (211). En adición, el estudio de la misma desde el enfoque de patrones alimentarios reporta escasos antecedentes. Sólo se han encontrado dos estudios, del ámbito regional, uno conducido también en Córdoba (aunque en la ciudad capital y no en el territorio provincial) (6), y otro en Montevideo, Uruguay (36).

Aunque resulta valioso comparar los resultados del presente trabajo con los mencionados estudios, debe considerarse que, en particular en el trabajo de Andreatta y cols. (2010, Córdoba) (6) existen diferencias importantes en cuanto a la metodología implementada para la identificación de patrones. En la presente tesis, como también en el estudio de De Stefani y cols. (2008, Montevideo) (36), se empleó el análisis factorial de componentes principales, como ya fue descrito, a partir de un estudio caso control. Mediante ese análisis, cada individuo participante obtuvo su score en cada uno de los patrones, como un indicador de la adherencia de su alimentación a los mismos. En cambio, Andreatta y cols., a partir de un estudio caso control, implementaron un análisis exploratorio de correspondencia múltiple, el cual permitió explorar la posible asociación entre categorías de ítems alimentarios (en este caso, frecuencias de consumo de grupos de alimentos) y otras variables seleccionadas, incluida la presencia y ausencia de tumores del tracto urinario. Esto no permitió la obtención de los indicadores antes mencionados, sino que facilitó la agrupación de la población en dos “patrones” (alimentarios por la naturaleza de las variables estudiadas). Cada uno de estos patrones alimentarios, a su vez, resultó

ligado a la condición de caso o de control. Luego, a los fines de confirmar estadísticamente las asociaciones que resultaron en tales agrupamientos, los autores calcularon los ORs (6) para las distintas variables alimentarias involucradas. Por ende, aunque la información que derivó de la aplicación de esta metodología es valiosa y comparable con nuestros resultados, debe considerarse que en ese trabajo no fue estimado el efecto directo del patrón, como tal (estimación de un OR para cada patrón), como es el caso del análisis propuesto en esta tesis.

Los tres patrones alimentarios, como se describió, con sus correspondientes grupos alimentarios dominantes fueron: *Patrón Cono Sur* (carnes rojas, papa, vino); *Patrón Bebidas Azucaradas* (gaseosas y jugos) y *Patrón Prudente* (vegetales no amiláceos y frutas, lácteos). En el estudio de Andreatta y cols. (2010) se identificaron dos patrones alimentarios, denominados como *Patrón Prudente* y *Patrón Occidental*. El primero incluyó la ingesta de vegetales y legumbres (porción de tamaño mediano); aceites vegetales y nueces (una o dos veces al día); y carnes magras y grasas, y papas (ingesta semanal). En el *Patrón Occidental* en cambio, se agrupó la ingesta de alimentos y bebidas dulces, e infusiones (porciones medianas, varias veces al día); papas y carnes grasas (una o más veces al día); aceites vegetales y nueces (ingesta semanal); y carnes grasas (menos de una vez por semana). Se observa que el *Patrón Occidental* integra las características principales de los *Patrones Cono Sur* y *Bebidas Azucaradas* del presente estudio, excepto por el consumo de vino (o bebidas alcohólicas), el cual no resultó asociado a dicho *Patrón Occidental*. El *Patrón Prudente* propuesto por Andreatta (6) se asemeja parcialmente al de esta tesis, en cuanto considera la inclusión del grupo vegetales, pero no se caracteriza por la ingesta de frutas ni lácteos. Aunque era de esperar mayores similitudes en la identificación de patrones en ambos estudios, dado que proceden de la misma población de referencia, las diferencias se atribuyen a las distintas estrategias metodológicas empleadas, como se hizo mención, y a que en el presente estudio se incorporó en el análisis a la población rural procedente de las distintas regiones sanitarias de la Provincia de Córdoba, además de su ciudad cabecera, a la cual se remite el estudio de Andreatta y cols.

En Montevideo, Uruguay, los patrones alimentarios retenidos fueron tres, como en nuestro estudio. Coincidentemente con el segundo patrón identificado, los autores denominaron al primer patrón como *Patrón Bebidas Azucaradas*, aunque su conformación estuvo caracterizada básicamente por la ingesta de café, té y azúcar adicionada. El segundo patrón, denominado por De Stefani y cols. como *Patrón Occidental*, con cargas factoriales

elevadas para los grupos carnes rojas, huevo frito, papa y vino tinto, reproduce enteramente (a excepción de la inclusión del huevo) al que aquí denominamos como *Patrón Cono Sur*. Esto confirma que la selección del nombre fue satisfactoria, dado que este patrón representaría así un hábito alimentario característico y común en poblaciones de Argentina y Uruguay, dos países de la región sudamericana. Finalmente, el tercer patrón identificado por De Stefani y cols. rotulado como *Patrón Prudente*, cuyos grupos dominantes fueron los vegetales (cocidos y crudos) y las frutas, es similar al patrón de mismo nombre identificado en esta tesis, salvo que no resultó dominante en aquel el grupo de los lácteos.

Un elevado riesgo de padecer tumores de urotelio fue evidenciado en este estudio para terciles crecientes de escores del *Patrón Cono Sur* (carnes rojas, papa y vino). Consistentemente con esto, De Stefani y cols. (2008) (36) observaron un efecto promotor de su *Patrón Occidental* (carnes rojas, huevo frito, papa y vino tinto). También Andreatta y cols. reportaron que su *Patrón Occidental*, el cual correlacionaba elevadas ingestas de carnes grasas y papas (entre otros), estuvo ligado a la presencia de la enfermedad. Además, estimaron ORs superiores a la unidad (efecto promotor) para una ingesta frecuente de papas, alcohol (vino) y carnes procesadas (6).

A nivel epidemiológico, también ha sido estudiado el efecto de la dieta sobre el cáncer de vejiga, aunque desde el enfoque basado en alimentos o grupos alimentarios individuales, con resultados bastante contradictorios respecto a los grupos de alimentos que caracterizan este patrón. Un reciente meta análisis en el tema reportó que la ingesta de carnes total no está relacionada al cáncer de vejiga, mientras una elevada ingesta de carnes rojas y procesadas sí estaría asociada a un riesgo incrementado de este cáncer (202). Este incremento significativo del riesgo ligado al consumo de carnes rojas también fue observado por otros autores (8, 11, 92), aunque por otra parte se ha reportado la ausencia de tal asociación (82). El mecanismo biológico que subyace a la posible asociación entre carnes rojas y procesadas con cáncer de vejiga no está establecido. La formación endógena de compuestos N-nitrosos o la formación de aminas heterocíclicas, con su potencial efecto carcinogénico, válida para cáncer colorrectal, no pareciera ser una explicación plausible para tumores de urotelio (68, 82).

Respecto a la ingesta de papas y su efecto sobre la ocurrencia de tumores uroteliales, es muy escasa la información existente. En un estudio caso control se encontró que la ingesta de papas mostró una asociación inversa con el riesgo de cáncer de vejiga

(11), lo cual se contrapone a lo que sugiere el presente estudio. No obstante, no se encuentra tampoco argumentos válidos que expliquen el potencial efecto promotor de las papas para este sitio tumoral. La teoría del efecto carcinogénico de la acrilamida dietaria, antes expuesto, no pareciera tener lugar respecto al cáncer de vejiga. De hecho, se ha reportado una ausencia de asociación entre altos niveles de este compuesto y el riesgo de cáncer de vejiga (129). Tal vez, desde un análisis más minucioso acerca de los hábitos y costumbres, así como sus asociaciones, en el uso de este alimento en la alimentación en general, se podría aportar argumentos para discutir su rol en la ocurrencia de esta enfermedad.

Aunque el alcohol se ha asociado causalmente a muchos sitios tumorales (del tubo digestivo alto, hígado, colon, recto, entre otros), debido a su potencial efecto citotóxico, no parece incrementar el riesgo, en particular, de cáncer de vejiga (20). En efecto, la mayoría de los estudios epidemiológicos sobre ingesta de alcohol y cáncer de vejiga, no encuentran asociación significativa (10, 155-156), aunque existe alguna evidencia que sugiere asociación (85). Respecto al vino en particular se ha sugerido un posible efecto protector de este cáncer (75, 109), contrariamente a lo que se podría suponer a partir del efecto observado para el *Patrón Cono Sur* en este trabajo.

En definitiva, podemos concluir que existe evidencia científica consistente con los resultados de este estudio respecto al *Patrón Cono Sur* cuando se enmarca en el enfoque de patrones alimentarios. En cambio, las estimaciones de riesgos reportadas por la bibliografía respecto a cada uno de los grupos alimentarios que lo componen, por separado, no pareciera corroborar el efecto global del patrón. Es posible que exista, por lo tanto, una compleja interacción de efectos, que trasciende el análisis de la suma de efectos individuales sobre el cáncer de vejiga.

Respecto al *Patrón Bebidas Azucaradas* y tumores de urotelio, se observó un efecto promotor significativo en su nivel medio, y protector en su nivel superior. Contrariamente, el grupo de alimentos "alimentos y bebidas dulces", considerado por Andreatta y cols. en su *Patrón Occidental*, no mostró una asociación significativa con tumores del tracto urinario. De Stefani y cols., por su parte, reportaron una fuerte asociación directa entre el *Patrón Bebidas Azucaradas* y el riesgo de cáncer de vejiga. El efecto observado, no fue encontrado como significativo en ese estudio, el cual mostró un riesgo creciente desde el centil inferior al superior. No obstante, debe considerarse que la naturaleza de las bebidas que

conforman este patrón en ambos estudios es diferente (jugos y gaseosas vs infusiones azucaradas), lo cual imposibilita la comparación directa.

La bibliografía existente acerca del efecto específico de bebidas azucaradas sobre el riesgo de cáncer de vejiga es escasa, insuficiente e inexacta, encontrándose trabajos que no observan una asociación significativa entre la ingesta de gaseosas y el riesgo de esta patología (36, 121) y otros que reportan lo contrario (174). Tampoco la ingesta de carbohidratos (nutrientes del cual las bebidas dulces son alimento fuente) parece mostrar asociación con la carcinogénesis en vejiga (93, 122). Se ha sugerido, aunque no convincentemente, que la ingesta total de líquidos estaría inversamente asociada al riesgo de cáncer de vejiga, dado que aumentaría la frecuencia de la micción, produciendo una disminución de la exposición del urotelio a agentes carcinógenos en orina (75, 84, 121, 213), lo cual podría explicar el efecto protector observado para una elevada adherencia al patrón (tercil superior del escore).

En definitiva, los resultados del presente trabajo respecto al *Patrón Bebidas Azucaradas*, son también confusos. Resta considerar si, en verdad, no reflejan un probable efecto de confusión con otros hábitos alimentarios, referidos como potenciales confundentes (consumo de café, actividad física o hábito de fumar) en la interpretación de datos sobre ingesta de líquidos (211).

El tercer patrón identificado en este estudio fue el *Patrón Prudente* (vegetales no amiláceos y frutas, lácteos), el cual no se asoció significativamente a cáncer de vejiga. No obstante, la tendencia observada muestra un probable efecto protector. De Stefani y cols., en coincidencia con estos hallazgos, no encontraron asociación significativa con el *Patrón Prudente*, en tanto Andreatta y cols. reportaron que el consumo de alimentos asociado al denominado por los autores como *Patrón Prudente* estuvo ligado a la ausencia de enfermedad, existiendo un débil efecto protector de la ingesta frecuente de verduras y frutas. Los lácteos, en cambio, no se mostraron asociados a un riesgo incrementado de tumores del tracto urinario en ese estudio (6).

Analizando los grupos de alimentos que caracterizan el patrón por separado, se ha sugerido un posible efecto protector de los vegetales (en especial las crucíferas) y las frutas (92-93, 84, 121, 173, 180), probablemente asociado a su rico aporte en compuestos antioxidantes que confieren algún grado de protección contra la carcinogénesis, en especial carotenoides, vitamina C y E (23, 93,122, 176). Respecto a los lácteos en cambio, la bibliografía es algo contradictoria. En general, los estudios sugieren una asociación inversa

(efecto protector) entre la ingesta de leche y el cáncer de vejiga (98, 109, 211), mediada por el rol del calcio en diversos procesos biológicos tanto de la célula normal como tumoral (211). No obstante, el efecto de la ingesta de otros lácteos como quesos y leches fermentadas (yogur) es menos claro o no muestra asociación con cáncer de vejiga (88, 101, 174). En consecuencia, la falta de asociación observada para este patrón probablemente sea producto de los efectos encontrados o la presencia de una red compleja de asociaciones entre consumos de los diversos alimentos que lo componen.

En conclusión, respecto a tumores de urotelio, el efecto observado de los patrones identificados en este estudio estaría parcialmente respaldado por la evidencia científica existente. El *Patrón Cono Sur* pareciera mostrar el efecto más consistente a la luz de la misma. No obstante, cabe destacar que los efectos de los patrones alimentarios aquí estimados, consideraron la pertenencia del sujeto a un área de residencia de tipo urbana o rural. Esto no fue abordado de esta manera en estudios anteriores.

En esta tesis se observó que un porcentaje considerable (22%) de la varianza total del *outcome* (presencia de tumores de urotelio) fue atribuible a una dimensión geográfica, en particular la residencia urbano-rural. Se estimó un incremento de 2,5 veces en el riesgo individual de ocurrencia de tumores de urotelio observado, en promedio, si se pasara de residir en un área rural a residir en un área urbana.

En Córdoba existen antecedentes locales que confirman la potencial influencia de factores del orden geográfico sobre la ocurrencia de tumores de urotelio. Particularmente, se reveló que las tasas de incidencia de cáncer de vejiga siguen un patrón espacial (geográfico) no aleatorio en la Provincia, lo cual significa que algunos factores desconocidos o que se sospechan ligados a una dimensión geográfica, como otras exposiciones ambientales provenientes de agentes tóxicos naturales (minerales, por ejemplo) o de origen antrópicos, podrían explicar el patrón de ocurrencia observado (espacialmente dependiente) en la distribución del cáncer (39). También las tasas de mortalidad por cáncer de vejiga tuvieron una distribución espacio-temporal no aleatoria en el presente estudio (162). El incremento del riesgo individual de ocurrencia de tumores de urotelio observado, dependiente de la residencia en un contexto urbano o rural, se puede relacionar con el fenómeno de transición epidemiológica, demográfica y finalmente nutricional, que se concibe más avanzado en las áreas urbanizadas. De hecho, desde el enfoque de la transición nutricional (160), se ha postulado que el creciente problema de las enfermedades crónicas no transmisibles, como el cáncer, es un problema particularmente

importante de las áreas urbanas de países de bajos y medianos ingresos, aunque también se ha reconocido que las diferencias de residir en un entorno urbano o rural, en la actualidad y en relación al riesgo de padecer una enfermedad, pueden ser muy heterogéneas y a menudo contexto-específicas (102). No obstante, la urbanización creciente se ha correlacionado con un mayor acceso a alimentos procesados, mayor acceso a los medios masivos de comunicación, a mejores sistemas de transporte, y a supermercados, todo lo cual juega un importante rol en la selección alimentaria de los individuos, favoreciendo un mayor consumo de alimentos de baja densidad nutricional (160).

Además de la inclusión de una variable de agrupamiento, de tipo contextual, en la modelación del riesgo de tumores de urotelio en relación a patrones alimentarios, se consideraron tres covariables: el hábito de fumar, el trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos y el nivel de exposición a arsénico en agua de bebida, dado que estos constituyen principales factores de riesgo no alimentarios para este cáncer (211). La exposición al tabaco es considerada como carcinógena en humanos, con una fuerte relación causal de cáncer de vejiga (97). Se ha reportado que la exposición al tabaco es responsable de al menos una tercera parte de las muertes por cáncer de vejiga (154) y que más de la mitad de los casos en hombres y alrededor de un tercio en mujeres es causada por el hábito de fumar (211). Respecto al hábito de fumar en Córdoba se conoce que la prevalencia en adultos fue de 34,% en el año 2004, con mayor proporción en hombres que en mujeres, aunque con una tendencia a incrementar el consumo de cigarrillos, en los últimos años, por parte de la población femenina (124). En el presente estudio se observó un riesgo casi tres veces superior de ocurrencia de tumores de urotelio en sujetos fumadores versus no fumadores, lo cual es consistente con lo antes expuesto. También respecto de la mortalidad por cáncer de vejiga, se ha confirmado la fuerte asociación de esta patología con el hábito de fumar (162).

Se ha postulado en la bibliografía que la exposición ocupacional a aminas aromáticas y otros compuestos químicos específicos usados en la industria del caucho, de colorantes, del cuero, textil, entre otras (7), también incrementaría el riesgo de cáncer de vejiga. Los resultados de esta tesis no aportaron datos que evidencien tal incremento. Es probable que el tiempo de exposición requerido para que se manifieste la enfermedad supere al propuesto en este trabajo (10 años).

Finalmente, respecto al nivel de exposición de arsénico en agua de bebida se encontró que un nivel elevado de exposición presentó asociación directa significativa con la presencia de tumores de urotelio. En concordancia con esto, existe amplia evidencia que indica que el arsénico tiene efecto carcinogénico en la vejiga (15, 34, 76, 110, 127, 190). Incluso, varios estudios sobre enfermedades relacionadas a arsénico han sido conducidos en regiones expuestas a arsénico, entre las que se incluye Argentina, y Córdoba (1, 76- 77). La región endémica mejor caracterizada ha sido la región este de Córdoba (141, 147). Un reciente trabajo estudió la asociación entre el patrón geográfico de incidencia de cáncer de vejiga y la concentración de arsénico en acuíferos de la Provincia de Córdoba, encontrando una asociación directa en ambos sexos (1). No obstante estos resultados, en la descripción realizada sobre las tasas de incidencia de cáncer de vejiga en Córdoba en la presente tesis, no se observó una aparente relación positiva entre los departamentos que se reconocen como alta o medianamente expuestos a As (76-77) y las mayores tasas de incidencia estimadas, salvo algunas excepciones. De todos modos, debe considerarse que aquí solo fue presentada esta información de manera descriptiva, restando aún implementar técnicas de análisis espacial apropiadas que verifiquen la significancia estadística de nuestros hallazgos. Por otro lado, en el análisis efectuado sobre la mortalidad por cáncer de vejiga, sí se observó que el riesgo de muerte por cáncer de vejiga se incrementó con niveles medios o altos de exposición a As en agua, respecto de niveles bajos, además de observarse una posible aditividad de efectos (interacción) entre sexo y exposición a As, lo cual estaría en acuerdo con los antecedentes antes mencionados.

Antes de concluir, no se puede desconocer la poderosa influencia de la edad sobre la salud, y más aún sobre el desarrollo de procesos biológicos de tipo degenerativos, como el proceso carcinogénico. La edad como factor determinante en la ocurrencia del cáncer subyace al proceso de envejecimiento poblacional actual observado, de modo más acentuado, en la mayoría de los países de medianos ingresos (200). Se ha propuesto que las diferencias en los patrones de enfermedad que pueden observarse en diferentes grupos de edad reflejan un complejo mix de factores ambientales, biológicos y sociales (en interacción), e incluso los cambios poblacionales en los factores genéticos (18). Es decir que, con la edad, la biología cambia, al mismo tiempo que el organismo acumula el efecto de exposiciones ambientales, en interacción con un entorno social cambiante. Esto es particularmente relevante en enfermedades como el cáncer, dado que para la mayoría de los cánceres humanos, existe con frecuencia un intervalo de varias décadas entre la

primera exposición al carcinógeno y la aparición clínica de la enfermedad (94). En consecuencia, la edad debió ser considerada en el diseño de los estudios casos control conducidos en esta tesis, como una variable fundamental a considerar (junto con el sexo) en la selección de casos y controles. Complementariamente, los estudios efectuados sobre tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal y de vejiga, consideraron el efecto del tiempo en sus tres dimensiones: edad, período y cohorte de nacimiento. Además del fuerte efecto de la edad observado, como era de esperar, sobre la mortalidad por ambos cánceres, se evidenció un moderado efecto cohorte, lo cual podría indicar que en Córdoba se están produciendo cambios, en las últimas décadas, en la exposición poblacional a algún factor de riesgo (conocido o desconocido) para cáncer colorrectal y de vejiga, que afectan de manera importante el comportamiento de sus tasas en el tiempo (161-162). Esto cobra relevancia a la luz de los resultados sobre la asociación entre patrones alimentarios y ocurrencia de estos cánceres en Córdoba, como factor de exposición emergente que deberá considerarse en futuras interpretaciones.

Aunque en términos generales se puede afirmar que los resultados de esta tesis, hasta aquí descritos, han dado muestra de suficiente plausibilidad biológica y validez estadística, es necesario hacer mención a algunos aspectos concernientes al diseño del estudio y las metodologías empleadas.

En estudios caso control se ha reconocido la posibilidad de cometer diversos sesgos o errores frecuentes, que pueden resultar en falsas conclusiones acerca de las diferencias observadas entre grupos y generar patrones inexactos de enfermedad. Por ejemplo, se reporta una clasificación errónea (*misclassification bias*) cuando una persona es colocada en una categoría equivocada (subgrupo de población, caso o control), usualmente como resultado de una medición defectuosa (18). A los fines de reducir la posibilidad de cometer este error de clasificación respecto a la exposición, en este estudio se adoptó como criterio de inclusión de los controles, la ausencia de condiciones neoplásicas u otras asociadas, o de modificaciones de largo plazo en la dieta. Aún así, el sesgo en medición del nivel de la exposición dietaria puede aún estar presente. Es común, por ejemplo, que los sujetos tiendan a dar respuestas socialmente deseables, lo cual podría resultar en una subestimación de la exposición. Este error de clasificación, sin embargo, sería no diferencial en casos y controles, y en consecuencia el error introducido sería mínimo. Igualmente, el cuestionario de frecuencia alimentaria empleado en este estudio demostró un nivel satisfactorio de validez y reproductibilidad (137).

Otra fuente de error a considerar es el sesgo de recuerdo (*recall bias*). Se ha reconocido una fuerte influencia de la dieta actual sobre el recuerdo de la dieta habitual (pasada), más aún cuando la dieta ha cambiado luego de un periodo determinado. Esto es particularmente frecuente en estudios caso control donde es posible que la dieta de los sujetos casos, y no de los controles, haya cambiado producto del diagnóstico o progresión de la enfermedad y su tratamiento (207). Como en todo estudio caso control, este estudio puede sufrir este tipo de sesgo en la estimación dietaria, especialmente cuando se recoge información de larga data (5 años atrás). No obstante, la reproductibilidad del cuestionario de frecuencia alimentaria de 5 años empleado, fue probada por Navarro et al. (137), quien concluyó que provee una aceptable medición de la ingesta dietaria de largo plazo en la población Argentina y otras regiones de Latino América, en estudios epidemiológicos sobre cáncer. Aún así, si es posible que este error de recuerdo ocurra, se espera que no afecte diferencialmente a casos y controles.

Adicionalmente, es posible que exista algún efecto de confusión residual (de factores subyacentes no medidos) o que el tamaño de las muestras sea insuficiente para detectar el verdadero efecto de los patrones alimentarios, considerando los agrupamientos de orden familiar o contextual propuestos. Para garantizar la distribución similar de los potenciales factores de confusión en el grupo casos y controles, se recurrió a la selección de los mismos según sexo, edad y lugar de residencia, y aleatorización de los controles, a los fines de conformar grupos tan similares como sea posible, salvo por la presencia de cáncer. También la incorporación de variables de ajuste seleccionadas en el proceso de análisis estadístico pretendió controlar el potencial efecto confusor de variables que se saben asociadas a la ocurrencia de los cánceres bajo estudio. Por su parte, pese a que el tamaño muestral es sin dudas reducido para estudios de tipo caso control de base poblacional, la particularidad de la metodología estadística propuesta (modelos logísticos multinivel) lo admite. De hecho, se ha reconocido que una muestra pequeña al nivel dos (10 o menos agrupamientos) tiende a sesgar las estimaciones de los errores estándar de segundo nivel (108), pero en este trabajo solo las varianzas de los agrupamientos propuestos fueron estimadas, y no sus coeficientes de regresión. Por lo cual se considera que el tamaño muestral no afectaría la validez de los resultados en este caso.

Una de las fortalezas del presente estudio radica, justamente, en la implementación de la estrategia de análisis *multinivel*, la cual se encuentra en auge en la investigación epidemiológica, principalmente para variables respuesta no normales (182), como en

nuestro caso, y se considera superadora, en muchos aspectos, respecto a los clásicos abordajes en este campo. De hecho, se ha sugerido que para una diversa variedad de datos y un amplio rango de problemas de investigación, los modelos multinivel proveen una base más sólida para la inferencia estadística, en comparación con los modelos de regresión clásicos. En general pueden utilizarse en un amplio rango de situaciones donde se diferencian unidades de nivel menor anidadas dentro de unidades de nivel mayor, con la particularidad de que permiten valorar la influencia de las variables teniendo en cuenta el nivel de pertenencia de las mismas y la asociación potencialmente existente entre las unidades de un mismo nivel, es decir, la correlación intraclase provocada por la proximidad de respuestas de individuos que comparten condiciones semejantes (106). Esto se considera especialmente importante en el estudio de los determinantes contextuales de la salud, dado que no solamente permite obtener correctas estimaciones en el análisis de regresión, si no que también provee información relevante que permite evaluar la importancia que tiene el contexto en los diferentes resultados individuales de salud (117).

Es necesario considerar, sin embargo, que la diferenciación de niveles de organización de la realidad en la investigación epidemiológica debe basarse en la comprensión teórica que orienta la construcción del objeto de investigación, lo cual no constituye una tarea fácil ni cuenta con suficientes antecedentes orientadores en el campo de la salud, menos aún de la nutrición. Así, uno de los principales aportes de este trabajo es el de constituir un referente empírico de aplicación de los modelos multinivel en la investigación epidemiológica nutricional, dado que propone una construcción teórica (modelos propuestos) para el abordaje de la relación cáncer-dieta, basada en una idea de realidad organizada jerárquicamente en diferentes dimensiones (familiar o contextual), lo cual abre un camino orientador para futuras investigaciones ya que aporta conocimiento en la identificación de la red causal de la enfermedad.

Cabe solo destacar algunas cuestiones concernientes a la metodología aquí empleada para valorar la exposición alimentaria ligada a los cánceres bajo estudio, el *análisis factorial de componentes principales*. Como ya fue descrito, esta metodología para la identificación de patrones alimentarios, implica estudiar una única medida de exposición que resume la información de múltiples ingestas alimentarias. Si bien esto constituye una ventaja metodológica en tanto simplifica la interpretación de los resultados y se aborda el problema de la multicolinealidad de efectos, una crítica frecuente en el área de la

epidemiología nutricional de este enfoque, se refiere a la subjetividad involucrada en las diversas etapas del análisis. Se pueden mencionar como ejemplo, la determinación por parte del investigador de cuáles y cuántos alimentos serán incluidos en el análisis, cómo los alimentos serán listados (individualmente o en grupos); si es en grupos, cuál será el criterio para agrupar los alimentos; cuál será el número de factores a ser retenidos y, finalmente, qué criterios serán utilizados para atribuir nombres a los patrones alimentarios (165). Esto, sumado al reconocimiento de que los patrones resultantes de metodologías *a posteriori* son propios de la población de la cual emergen, conlleva una enorme dificultad para establecer comparaciones entre estudios, y por ende, realizar inferencias. En consecuencia, para poder realizar comparaciones válidas de resultados entre diversos estudios o poblaciones, se requiere un completo conocimiento de estas técnicas estadísticas y una exhaustiva exploración de las diferencias (51), lo cual no es una tarea fácil. Aún así, presenta importantes ventajas que justifican su uso frente a otros enfoques (basados en nutrientes o alimentos individuales). La principal ventaja radica en que los resultados, en términos de patrones de alimentos, pueden configurarse más directamente en recomendaciones alimentarias a la población, como forma efectiva de prevención. Y este constituye un objetivo no menor en tanto representa el fin último de la investigación epidemiológica nutricional.

4.2. Conclusiones

En Córdoba, como en el mundo, el cáncer representa una carga importante de enfermedad en la población, lo cual justifica todo esfuerzo por comprender los factores subyacentes que causan los patrones de esta enfermedad. Estudios como el presente, orientados a analizar el rol de la alimentación en la etiología de la enfermedad, cobran especial relevancia, en tanto la alimentación es un factor potencialmente modificable, y por ende prevenible, y en virtud de su contribución al conocimiento de la realidad local en términos de salud y nutrición.

La presente tesis aporta evidencia acerca del rol de la exposición alimentaria, y otros factores relacionados, en la compleja red causal de dos cánceres prevalentes en la provincia de Córdoba: el cáncer colorrectal y los tumores de urotelio. Específicamente, los resultados de este estudio permitieron identificar patrones alimentarios característicos en

la población provincial y valorar el grado en que estos modifican el riesgo individual de los cánceres estudiados, incorporando diferentes estratos poblacionales.

En términos generales, los hallazgos contaron con suficiente plausibilidad biológica y consistencia respecto a los resultados de otros estudios, y dieron muestra de un interesante desarrollo metodológico que puede orientar futuras investigaciones en el campo de la epidemiología nutricional. Entre los más importantes, se pueden mencionar los que siguen:

- Se identificaron tres patrones alimentarios característicos en la población bajo estudio, denominados como *Patrón Cono Sur* (con elevadas cargas factoriales para carnes rojas, papa y vino), *Patrón Bebidas Azucaradas* (gaseosas y jugos), y *Patrón Prudente* (frutas y vegetales no amiláceos, y lácteos).
- El *Patrón Cono Sur* evidenció un significativo efecto promotor tanto para la ocurrencia de cáncer colorrectal como de tumores de urotelio.
- El *Patrón Bebidas Azucaradas* se asoció a un riesgo incrementado de cáncer colorrectal. También una adherencia media al patrón mostró una asociación directa con la ocurrencia de tumores de urotelio, en tanto, una adherencia elevada se asoció de manera inversa con esta enfermedad.
- El *Patrón Prudente* mostró un efecto protector de cáncer colorrectal, mientras que no se asoció significativamente a tumores de urotelio,
- Se identificaron además como factores promotores de cáncer colorrectal el índice de masa corporal (con cada incremento unitario del IMC), el trabajo en industria expuesto a contaminantes químicos (vs no trabajo en industria) y el pertenecer a un nivel socioeconómico bajo (vs un nivel socioeconómico alto).
- En relación a los tumores de urotelio, por su parte, el ser fumador (vs no fumador) y el residir en un área de alta exposición a As en agua de bebida (vs nivel de baja exposición a As) mostraron efectos promotores significativos de la ocurrencia de la enfermedad.
- En las asociaciones observadas con cáncer colorrectal existió agregación de orden familiar ligada a la presencia o no de antecedentes familiares de este cáncer, mientras que, en tumores de urotelio, la agregación fue significativa respecto a una característica de dimensión contextual, la residencia en un ámbito urbano o rural.

- Respecto de la distribución espacial de las tasas de incidencias de estos cánceres, en el año 2007, se observó una variación geográfica a nivel de departamentos provinciales, con diferencias según sexo. La tendencia de mortalidad por cáncer colorrectal y de vejiga también presentaron particularidades para cada sexo, en las últimas décadas. El efecto cohorte observado sugiere la importancia de considerar la influencia de factores de exposición cambiantes en nuestra población.

En el campo de la nutrición y salud pública es importante poder traducir los hallazgos en recomendaciones. En el marco de la Epidemiología Nutricional, cuyo fin último es mejorar la salud de las poblaciones, se espera que el conocimiento aquí generado pueda dar lugar a recomendaciones alimentarias que orienten a las políticas públicas de salud y nutrición, y en última instancia, a los individuos en la selección de una alimentación saludable.

En consideración de las estrategias de prevención del cáncer ya conocidas y divulgadas, los resultados de esta investigación corroboran la necesidad de enfatizar recomendaciones alimentarias tendientes a moderar la ingesta de carnes rojas, papa y vino, y de bebidas azucaradas; promover la ingesta de frutas, verduras y lácteos; mantener un peso corporal adecuado; tomar los recaudos necesarios para evitar la exposición ocupacional a contaminantes químicos; y desalentar el hábito de fumar y el consumo de agua de pozo en zonas de alta exposición a As. A los fines de prevenir el cáncer colorrectal y urotelial se sugiere focalizar las intervenciones que se deriven de estas recomendaciones especialmente en sujetos o poblaciones que presentan antecedentes de cáncer colorrectal o que residen en áreas urbanas. Todo esto implica aunar esfuerzos desde los diversos sectores de la sociedad (educación, salud, comercio, sociedad civil, entre otros), lo cual pareciera estar más que justificado a la luz de la precisión de las estimaciones presentadas y la prioridad que reviste la problemática de las enfermedades crónicas no transmisibles en el escenario de la sociedad moderna.

Finalmente, como tópicos o líneas a profundizar en futuras investigaciones se sugieren:

- Analizar la asociación entre patrones alimentarios con la ocurrencia de otros cánceres prevalentes en la Provincia de Córdoba, empleando estrategias de

modelación multinivel que consideren la jerarquía de los factores poblacionales involucrados.

- Extender los estudios de caracterización de los hábitos alimentarios en la Provincia de Córdoba, desde el enfoque de patrones alimentarios, por estratos de población (ejemplo, por sexos, niveles socioeconómicos, etc).
- Iniciar estudios epidemiológicos que identifiquen biomarcadores potenciales de ingesta alimentaria y estimar asociaciones de riesgo con cáncer a partir de ellos.
- Profundizar el estudio de la influencia del contexto urbano-rural sobre el patrón de distribución del cáncer en Córdoba.
- Caracterizar el patrón geográfico de la carga de cáncer colorrectal y de vejiga en la provincia de Córdoba, apareando los mapas de mortalidad con los mapas de incidencia y explorando posibles agentes y/o determinantes, de origen ambiental, demográfico y cultural.
- Explorar patrones de correlación espacial en la distribución de la incidencia por cánceres y de factores de riesgo alimentarios mediante su análisis espacial.

Capítulo 5. BIBLIOGRAFÍA

5.1. Citas bibliográficas

1. Aballay LR, Díaz MD, Francisca FM, Muñoz SE (2011). Cancer incidence and pattern of arsenic concentration in drinking water wells in Córdoba, Argentina. *Int J Environ Health Res* .[Epub ahead of print] DOI:10.1080/09603123.2011.628792
2. Aballay LR, Osella AR, Celi A, Díaz MP (2009). Overweight and obesity: Prevalence and their association with some social characteristics in a random sample population-based study in Córdoba city, Argentina. *Obes Res Clin Pract*. 3:75-83.
3. Agresti A (2002). *Categorical Data Analysis*. 2nd edition. New York: Wiley & Sons. p. 710.
4. Akaike H (1974). A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 19 (6): 716–723.
5. Albala C, Vio F, Yáñez M (1997). Transición epidemiológica en América Latina: comparación de cuatro países. *Rev Med Chile*. 125:719–727.
6. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay L, Eynard AR (2010). Dietary patterns and food groups are linked to the risk of urinary tract tumors in Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 19(6):478-84.
7. Althouse R, Huff J, Tomatis L, Wilbourn J (1979). Chemicals and industrial processes associated with cancer in humans. *IARC Monographs, Volumes 1 to 20. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum. Suppl (1):1-71*.
8. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M (2009). Meat consumption and cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev*. 10(3):429-36.
9. Baghurst PA (2007). Colorectal cancer. *Nutrition & Dietetics*. 64 (Suppl. 4): S173–S180
10. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G (2001). Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health*. 25(4):263-70.

11. Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, Mendilaharsu M, Ronco AL, Boffetta P, Brennan P (2001). Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay. *Eur J Cancer Prev.* 10(5):453-8.
12. Barrios E, Vassallo JA (2007). III Atlas de incidencia del cáncer en el Uruguay 2002-2006. Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer.
13. Bates MN, Hopenhayn C, Rey OA, Moore LE (2007). Bladder cancer and mate consumption in Argentina: a case-control study. *Cancer Lett.* 246(1-2):268-73
14. Bates MN, Rey OA, Biggs ML, Hopenhayn C, Moore LE, Kalman D, Steinmaus C, Smith AH (2004). Case-control study of bladder cancer and exposure to arsenic in Argentina. *Am J Epidemiol.* 159(4):381-9.
15. Bates MN, Smith AH, Hopenhayn-Rich C (1992). Arsenic ingestion and internal cancers: a review. *Am J Epidemiol.* 135:462-476.
16. Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchi C, Negri E, Decarli A, La Vecchia C. (2009). Nutrient dietary patterns and gastric cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(11):2882-6.
17. Best N, Hansell AL (2009). Geographic variations in risk: adjusting for unmeasured confounders through joint modeling of multiple diseases. *Epidemiology.* 20(3):400-10.
18. Bhopal R (2002). *Concepts of Epidemiology: an integrated introduction to the ideas, theories, principles, and methods of epidemiology.* Oxford, NY: Oxford University Press. p. 317.
19. Blakely TA, Woodward AJ (2000). Ecological effects in multi-level studies. *J Epidemiol Community Health.* 54(5):367-74.
20. Boffetta P, Hashibe M (2006). Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 7(2):149-56.
21. Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C (2009). Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. *Public Health Nutr.* 12(9A):1595-600.
22. Breslow NE, Day NE (1980). *Statistical Methods in Cancer Research. Vol. I. The analysis if case-control studies.* IARC Scientific Publications No. 32. Switzerland, Lyon: IARC p. 338.

23. Brinkman M, Zeegers MP (2008). Nutrition, total fluid and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 218:25-36.
24. Camp NJ, Slattery ML (2002). Classification tree analysis: a statistical tool to investigate risk factor interaction with an example for colon cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 13(9): 813-823.
25. Carere A (2006). Genotoxicity and carcinogenicity of acrylamide: a critical review. *Ann Ist Super Sanita.* 42(2):144-55
26. Carstensen B (2005). Demography and epidemiology: Age-Period-Cohort models in the computer age. Denmark: Steno Diabetes Center, Gentofte, Denmark & Department of Biostatistics, University of Copenhagen, p. 40.
27. Carstensen B (2007). Age-period-cohort models for the Lexis diagram. *Stat Med.* 26:3018-3045.
28. Castelletto R, Castellsague X, Muñoz N, Iscovich J, Chopita N, Jmelnitsky A (1994). Alcohol, tobacco, diet, mate drinking, and esophageal cancer in Argentina. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 3(7):557-64.
29. Catalan-Reyes MJ, Galindo-Villardón MP (2003). Use of multilevel models in health research. *Gac Sanit.* 17(3):35-52.
30. Cayuela A, Rodríguez-Dominguez S, Vigil E, Sanchez Conejo-Mir J (2008). Effect of age, birth cohort and period of death on skin melanoma mortality in Spain, 1975 through 2004. *Int J Cancer.* 122:905-908.
31. Clayton D, Schifflers E (1987). Models for temporal variation in cancer rates. I. Age-period and age-cohort models. *Stat Med.* 6:449-67.
32. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) - Organización Mundial de la Salud (OMS) (2002). Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Ginebra: CIOMS-OMS. p.74.
33. Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallinger S, Okey A, Harper P (2006). Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. *J Nutr.* 136(12):3046-53.

34. Cuzick J, Sasiemi P, Evans S (1992). Ingested arsenic, keratoses, and bladder cancer. *Am J Epidemiol.* 136(4):417-21.
35. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Ronco AL, Brennan P, Ferro G, Acosta G, Mendilaharsu M (2007). Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay. *BMC Cancer.* 7:57.
36. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M (2008). Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay. *Cancer Causes Control.* 19(10):1243-9.
37. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco AL, Aune D, Acosta G, Mendilaharsu M, Brennan P, Ferro G (2009). Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay. *Int J Cancer.* 124:1391-1397.
38. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Correa P, Boffetta P, Aune D, Acosta G, Mendilaharsu M, Luaces ME, Lando G, Silva C (2011). Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a factor analysis in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 12(3):753-9.
39. Díaz Mdel P, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, Paz RM, Pou S, Eynard AR, La Vecchia C (2009). Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev.* 18(4):259-66.
40. Díaz MP, Corrente JE, Osella AR, Muñoz SE, Aballay LR (2010). Modeling spatial distribution of cancer incidence in Córdoba, Argentina. *Appl Cancer Res.* 30(2): 245-252.
41. Diez-Roux AV (2002). A glossary for multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health,* 56:588-594.
42. Diez-Roux AV (2003). Glosario de Análisis Multinivel. *Boletín Epidemiológico.* 24(4): 10-13.
43. Diez-Roux AV, Green Franklin T, Alazraqui M, Spinelli H (2007). Intraurban variations in adult mortality in a large Latin American city. *J Urban Health* 84:319-333.
44. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (2007). Agrupamiento de causas de mortalidad por división político territorial de residencia, edad y sexo. República Argentina – Año 2005. *Boletín N° 116.* Buenos Aires: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación.

45. Dirección de Estadísticas e Información de Salud (2011). Agrupamiento de causas de mortalidad por división político territorial de residencia, edad y sexo. República Argentina – Año 2009. Boletín N° 131. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación.
46. Dixon LB, Balder HF, Virtanen MJ, Rashidkhani B, Männistö S, Krogh V, van Den Brandt PA, Hartman AM, Pietinen P, Tan F, Virtamo J, Wolk A, Goldbohm RA (2004). Dietary patterns associated with colon and rectal cancer: results from the Dietary Patterns and Cancer (DIETSCAN) Project. *Am J Clin Nutr.* 80:1003–11.
47. Donaldson MS (2004). Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal.* 3:19.
48. Donohoe CL, Pidgeon GP, Lysaght J, Reynolds JV (2010). Obesity and gastrointestinal cancer. *Br J Surg.* 97(5):628-42.
49. Du W, Li WY, Lu R, Fang JY (2010). Folate and fiber in the prevention of colorectal cancer: between shadows and the light. *World J Gastroenterol.* 28;16(8):921-6.
50. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, Dal Maso L, Ferraroni M (2008). Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers. *Int J Cancer.* 122(3):609-13.
51. 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(6):297-314.
52. Edefonti V, Bravi F, Garavello W, La Vecchia C, Parpinel M, Franceschi S, Dal Maso L, Bosetti C, Boffetta P, Ferraroni M, Decarli A (2010). Nutrient-based dietary patterns and laryngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(1):18-27.
53. Ezzati M, Lopez AD (2004). Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tob Control.* 13(4):388-95.
54. Fang R, Le N, Band P (2011). Identification of occupational cancer risks in british columbia, Canada: a population-based case-control study of 1,155 cases of colon cancer. *Int J Environ Res Public Health.* 8(10):3821-43.

55. FAO (2001). Perfiles Nutricionales por Países – ARGENTINA. Servicio de Planificación, Estimación y Evaluación de la Nutrición (ESNA) de la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación.
56. FAO Statistics Division. *FAO Food Balance Sheets* [en línea]. 2009 [Consultado: 24 Febrero 2009]. Disponible en la URL <http://www.fao.org/statistics/faostat/foodsecurity/>.
57. FAO/OMS (1991). Protein quality evaluation. FAO food and nutrition paper 51. Rome: FAO/OMS.
58. Farreras-Rozman (2000). Medicina Interna. 14ª Edición. Madrid: Ed. Harcourt S.A. p. 1538.
59. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. *GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [Internet]. 2010. [Consultado: 22 Noviembre 2010]. Disponible en la URL <http://globocan.iarc.fr>.
60. Felton JS, Knize MG (2006). A meat and potato war: implications for cancer etiology. *Carcinogenesis*. 27(12):2367-70.
61. Fernandez E, La Vecchia C, Talamini R, Negri E (2002). Joint effects of family history and adult life dietary risk factors on colorectal cancer risk. *Epidemiology*. 13(3):360-3.
62. Flood A, Rastogi T, Wirfält E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A (2008). Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. *J Clin Nutr* 88:176-84.
63. Flood A, Peters U, Jenkins DJ, Chatterjee N, Subar AF, Church TR, Bresalier R, Weissfeld JL, Hayes RB, Schatzkin A; Prostate, Lung, Colorectal, Ovarian (PLCO) Project Team (2006). Carbohydrate, glycemic index, and glycemic load and colorectal adenomas in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Study. *Am J Clin Nutr*. 84(5):1184-92.
64. Food and Nutrition Board; Institute of Medicine (2004). Dietary Reference Intakes 1997-2001.
65. Francisca FM, Carro Perez ME (2009). Assessment of natural arsenic in groundwater in Córdoba Province, Argentina. *Environ Geochem Health*. [Epub ahead of print]

66. Fung T, Hu FB, Fuchs C, Giovannucci E, Giovannucci E, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC (2003). Major dietary patterns and the risk of colorectal cancer in women. *Arch Intern Med.* 163(3):309-14.
67. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P. (2008). Tobacco smoking and cancer: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 122:155-164.
68. García-Closas R, García-Closas M, Kogevinas M, Malats N, Silverman D, Serra C, Tardón A, Carrato A, Castaño-Vinyals G, Dosemeci M, Moore L, Rothman N, Sinha R (2007). Food, nutrient and heterocyclic amine intake and the risk of bladder cancer. *Eur J Cancer.* 43(11):1731-40.
69. German Cancer Society (2004). EPIC-NEWSletter. Frankfurt: GCS.
70. Giovannucci E (2005). The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). *Cancer Causes Control.* 16(2):83-95.
71. Greenland S (2000). Principles of multilevel modeling. *Int J Epidemiol.* 29(1):158-67
72. Grisnpan D, Biagini R (1985). Hidroarsenicismo crónico regional endémico (HACRE): las manifestaciones de la intoxicación arsenical por el agua de consumo (in Spanish). *Med Cután Ibero-Am* 13:85-109.
73. Hachuel L, Boggio G. Wojdyla D (2004). Modelos Logit Mixtos: una aplicación en el área de la salud. Informe de Novenas Jornadas Investigaciones en la Facultad de Cs. Económicas y Estadísticas. Instituto de Investigaciones teóricas y aplicadas de la Escuela de Estadística, Universidad Nacional de Rosario.
74. Harriss DJ, Atkinson G, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, Zwahlen M, Egger M, Renehan AG; C-CLEAR group (2009). Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 11(6):547-63.
75. Hemelt M, Hu Z, Zhong Z, Xie LP, Wong YC, Tam PC, Cheng KK, Ye Z, Bi X, Lu Q, Mao Y, Zhong WD, Zeegers MP (2010). Fluid intake and the risk of bladder cancer: results from the South and East China case-control study on bladder cancer. *Int J Cancer.* 127(3):638-45.

76. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, Smith AH (1996). Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina. *Epidemiology*. 7(2):117-24.
77. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH (1998). Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol*. 27(4):561-9.
78. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B (2009). Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: a meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer*. 61(1):47-69.
79. IARC (2002). *Estadísticas Mundiales de la International Agency for Research on Cancer*.
80. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans (2004). Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2004;84:1-477.
81. International Union Against Cancer (2008). *Bridging the gap. Annual Report 2006* [Internet]. 2008. Disponible en la URL <http://www.uicc.org>.
82. Jakszyn P, González CA, Luján-Barroso, Ros MM, Bueno-de-Mesquita HB, Roswall N, Tjønneland AM, Büchner FL, Egevad L, Overvad K, Raaschou-Nielsen O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Touillaud MS, Chang-Claude J, Allen NE, Kiemeny LA, Key TJ, Kaaks R, Boeing H, Weikert S, Trichopoulou A, Oikonomou E, Zylis D, Palli D, Berrino F, Vineis P, Tumino R, Mattiello A, Peeters PH, Parr CL, Gram IT, Skeie G, Sánchez MJ, Larrañaga N, Ardanaz E, Navarro C, Rodríguez L, Ulmert D, Ehrnström R, Hallmans G, Ljungberg B, Roddam AW, Bingham SA, Khaw KT, Slimani N, Boffetta PA, Jenab M, Mouw T, Michaud DS, Riboli E (2011). Red meat, dietary nitrosamines, and heme iron and risk of bladder cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 20(3):555-9.
84. Janković S, Radosavljević V (2007). Risk factors for bladder cancer. *Tumori*. 93(1):4-12.
85. Jiang X, Castela JE, Groshen S, Cortessis VK, Ross RK, Conti DV, Gago-Dominguez M. (2007). Alcohol consumption and risk of bladder cancer in Los Angeles County. *Int J Cancer*. 121(4):839-45.

86. Kennedy DA, Stern SJ, Moretti M, Matok I, Sarkar M, Nickel C, Koren G (2011). Folate intake and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 35(1):2-10
87. Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC (2006). Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol.* 164(11):1085-93.
88. Keszei AP, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA (2010). Dairy intake and the risk of bladder cancer in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol.* 171(4):436-46.
89. Krieger N (2002). Glosario de epidemiología social. *Boletín Epidemiológico OPS.* 23(1): 7-11.
90. Kune G, Watson L (2006). Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer* 56(1):11-21.
91. La Vecchia C (2004). Mediterranean diet and cancer. *Public Health Nutr* 7(7):965-8.
92. La Vecchia C, Bosetti C (2006). Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. *Public Health Nutr.* 9(8A):1077-82.
93. La Vecchia C, Negri E (1996). Nutrition and bladder cancer. *Cancer Causes Control.* 7(1):95-100.
94. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P (1998). Cancer Mortality in Europe: Effects of age, cohort of birth and period of death. *Eur J Cancer.* 34:118-141.
95. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B (2003). Moderate beer consumption and the risk of colorectal cancer. *Nutr Cancer.* 19:303-6.
96. Labianca R, Beretta G, Gatta G, de Braud F, Wils J (2004). Colon cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 51:145-170.
97. Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D (2005). Causality in cancer epidemiology. *Eur J Epidemiol.* 20(7):565-574.

98. Lampe JW (2011). Dairy products and cancer. *J Am Coll Nutr.* 30(5 Suppl 1):464S-70S.
99. Larsen K, Merlo J (2005). Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol.* 161(1):81-8.
100. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A (2005). High-fat dairy food and conjugated linoleic acid intakes in relation to colorectal cancer incidence in the Swedish Mammography Cohort. *Am J Clin Nutr.* 82(4):894-900.
101. Larsson SC, Andersson SO, Johansson JE, Wolk A (2008). Cultured milk, yogurt, and dairy intake in relation to bladder cancer risk in a prospective study of Swedish women and men. *Am J Clin Nutr.* 88(4):1083-7.
102. Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, Kolonel LN, Lyu LC (1999). Independent and joint effects of family history and lifestyle on colorectal cancer risk: implications for prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 8(1):45-51.
103. Leon DA (2008). Cities, urbanization and health. *Int J Epidemiol.* 37(1):4-8.
103. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJ, Boshuizen HC, Siersema PD, Kunst AE, Mouw T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Krogh V, Tumino R, Panico S, Polidoro S, Palli D, Kaaks R, Teucher B, Pischon T, Trichopoulou A, Orfanos P, Goufa I, Peeters PH, Skeie G, Braaten T, Rodríguez L, Lujan-Barroso L, Sánchez-Pérez MJ, Navarro C, Barricarte A, Zackrisson S, Almquist M, Hallmans G, Palmqvist R, Tsilidis KK, Khaw KT, Wareham N, Gallo V, Jenab M, Riboli E, Bueno-de-Mesquita HB. (2012). Educational level and risk of colorectal cancer in EPIC with specific reference to tumor location. *Int J Cancer.* 130(3):622-30.
104. Liang W (2007). Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorectal cancer: Evidence for the protective effect of female hormone. *European Journal of Cancer.* 43:1856-1861.
105. Loria D, Abriata MG, Rosso S. *Atlas of cancer mortality trends. Argentina, 1980-2001* [en línea]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. 2007 [Consultado: 14 Julio 2008]. Disponible en la URL <http://www.asarca.org.ar>

106. Luppi I, Boggio G (2006). Multilevel models: an analysis strategy for the study of health problems in society. *Rev Bras Epidemiol.* 9(1):42-55.
107. Maddison AR, Asada Y, Urquhart R (2011). Inequity in access to cancer care: a review of the Canadian literature. *Cancer Causes Control.* 22(3):359-66.
108. Maas CLM, Hox JJ (2005). Sufficient sample sizes for multilevel modeling. *Methodology.* 1(3):86-92.
109. Mao QQ, Dai Y, Lin YW, Qin J, Xie LP, Zheng XY (2011). Milk consumption and bladder cancer risk: a meta-analysis of published epidemiological studies. *Nutr Cancer.* 63(8):1263-71.
110. Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH (2007). Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst.* 99(12):920-8.
111. Mathers C, Loncar D. *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 PLoS Medicine* 3:442 [en línea] 2006. Disponible en la URL <http://www.who.int/infobase/cancer.aspx>.
112. Matos E, Brandani A (2002). Review on meat consumption and cancer in South America. *Mutat Res.* 506-507:243-9.
113. Matos EL, Loria DI, Vilensky M (1994). Cancer mortality and poverty in Argentina: a geographical correlation study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 3(3):213-8.
114. Matos EL, Loria DI, Zengari N, Fernandez MM, Guevel CG, Marconi E, Spitale A, Rosso S (2003). Atlas de mortalidad por cáncer en Argentina 1997-2001. Matos EL and Loria DI, editors. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Instituto de Oncología Ángel Roffo, Fundación Bunge y Born, y CPO Piemonti. p.150
115. Mazzei ME, Puchulu MR (1993). Tabla de composición química de alimentos. Buenos Aires: CENEXA. p. 169.
116. Mendonça GAS (2001). Epidemiological research trends in chronic diseases. *Cad Saúde Pública.* 17(3):697-703.

117. Merlo J, Chaix B, Ohlsson H, Beckman A, Johnell K, Hjerpe P, Råstam L, Larsen K (2006). A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: using measures of clustering in multilevel logistic regression to investigate contextual phenomena. *J Epidemiol Community Health*. 60(4):290-7.
118. Merlo J, Chaix B, Yang M, Lynch J, Råstam L (2005). A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: interpreting neighbourhood differences and the effect of neighbourhood characteristics on individual health. *J Epidemiol Community Health*. 59(12):1022-8.
119. Merlo J, Chaix B, Yang M, Lynch J, Råstam L (2005). A brief conceptual tutorial of multilevel analysis in social epidemiology: linking the statistical concept of clustering to the idea of contextual phenomenon (2005). *J Epidemiol Community Health*. 59(6):443-9.
120. Merlo J, Yang M, Chaix B, Lynch J, Råstam L (2005). A brief conceptual tutorial on multilevel analysis in social epidemiology: investigating contextual phenomena in different groups of people. *J Epidemiol Community Health*. 59(9):729-36.
121. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL (1999). Fruit and vegetable intake and incidence of bladder cancer in a male prospective cohort. *J Natl Cancer Inst*. 91(7):605-13.
122. Michaud DS, Spiegelman D, Clinton SK, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E (2000). Prospective study of dietary supplements, macronutrients, micronutrients, and risk of bladder cancer in US men. *Am J Epidemiol*. 152(12):1145-53.
123. Miller PE, Lazarus P, Lesko SM, Muscat JE, Harper G, Cross AJ, Sinha R, Ryczak K, Escobar G, Mauger DT, Hartman TJ (2010). Diet index-based and empirically derived dietary patterns are associated with colorectal cancer risk. *J Nutr*. 140(7):1267-73.
124. Ministerio de Salud de la Nación. *Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Primera Edición* [en línea] 2006 [Consultado: 27 Enero 2010]. Disponible en la URL <http://www.msal.gov.ar/htm/Site/enfr/>
125. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (2007). ENNyS Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Plan Federal de Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. p.183.

126. Misciagna G, De Michele G, Guerra V, Cisternino AM, Di Leo A, Freudenheim JL; INTEROSP Group (2004). Serum fructosamine and colorectal adenomas. *Eur J Epidemiol* 19(5):425-32.
127. Moore LE, Smith AH, Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Kalman DA, Smith MT (1997). Decrease in bladder cell micronucleus prevalence after intervention to lower the concentration of arsenic in drinking water. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 6(12):1051-6.
128. Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E (2007). Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*. 120(3):664-71.
129. Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K (2003). Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer*. 88(1):84-9.
130. Munné MI (2005). Alcohol and the economic crisis in Argentina: recent findings. *Addiction*. 100(12):1790-9.
131. Muñoz SE, Navarro A, Lantieri MJ, Fabro ME, Peyrano MG, Ferraroni M, Decarli A, La Vecchia C, Eynard AR (1998). Alcohol, methylxanthine-containing beverages, and colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *Eur J Cancer Prev*. 7:207-13.
132. Navarro A, Cristaldo PE, Díaz MP, Eynard AR (2000). Atlas fotográfico para cuantificar el consumo de alimentos y nutrientes en estudios nutricionales epidemiológicos en Córdoba, Argentina. *Rev Fac Cienc Méd Córdoba*. 57 (1): 67-74.
133. Navarro A, Díaz MP, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR (2003). Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina. *Nutrition* 19:7-10.
134. Navarro A, Muñoz SE, Eynard AR (1995). Diet feeding habits and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *J Exp Clin Cancer Res* 14:287.
135. Navarro A, Muñoz SE, Lantieri MJ (1997). Composición de ácidos grasos saturados e insaturados en alimentos de consumo frecuente en Argentina. *Arch Latinoamer Nutr* 47:276-281.

136. Navarro A, Muñoz SE, Lantieri MJ del Pilar Diaz M, Cristaldo PE, de Fabro SP, Eynard AR (2004). Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina. *Nutrition*. 20:873-7.
137. Navarro A, Osella AR, Guerra V, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR (2001). Reproducibility and Validity of a Food-Frequency Questionnaire in Assessing Dietary Intakes and Food Habits in Epidemiological Cancer Studies in Argentina. *J Exp Clin Cancer Res*. 20(3): 203-208.
138. Navarro A, Osella AR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro EA, Eynard AR (1998). Fatty acids, fibres and colorectal cancer risk in Córdoba, Argentina. *J Epidemiol Biostat*. 4:415.
139. Navarro A (2005). Food culture may be a risk factor for colorectal cancer among Argentineans: the human history of this research. *Nutrition*. 21:1164–1166.
140. National Cancer Institute (NCI). Joinpoint regression program, version 3.2.0. National Cancer Institute (NCI); 2008, available from: <http://srab.cancer.gov/joinpoint/download.html>.
141. Nicolli HB, O'Connor TE, Suriano JM, Koukharsky ML, Gómez Peral MA, Bertini ML, Cohen IM, Corradi LI, Balean OA, Abril EG (1985). Geoquímica del arsénico y de otros oligoelementos en aguas subterráneas de la llanura Sudoriental de la provincia de Córdoba (in Spanish). *Academia Nacional de Ciencias, Córdoba, Argentina. Miscelánea* 71. 1-112.
142. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL (2010). A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev*. 11(1):19-30.
143. NMH/WHO/HQ (2003). Consultation Document to Guide development a WHO Global Strategy for Diet, Physical Activity and Health.
144. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, Kesse E, Boeing H, Bergmann MM, Nieters A, Linseisen J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tountas Y, Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Engeset D, Lund E, Skeie G, Ardanaz E, González C, Navarro C, Quirós JR, Sanchez MJ, Berglund G, Mattisson I, Hallmans G, Palmqvist R, Day NE, Khaw KT, Key TJ, San Joaquin M, Hémon B, Saracci R, Kaaks R, Riboli E

(2005). Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst.* 97(12):906-16.

145. Nozawa H, Yoshida A, Tajima O, Katayama M, Sonobe H, Wakabayashi K, Kondo K (2003). Intake of beer inhibits azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in males fischer 344 rats. *Int J Cancer* 108, 404-411.

146. O'Donnell AM, Camuega E (1992). Situación alimentaria y nutricional de Argentina. *CESNI* 5:S1-S13.

147. Obras Sanitarias de la Nación (1942). El problema del agua potable en el interior del país. Tomo II. Análisis Químicos (in Spanish). Ministerio de Obras Públicas, Buenos Aires.

150. OPS (2002). La Estandarización: Un Método Epidemiológico Clásico para la Comparación de Tasas. *Boletín Epidemiológico OPS.* 23(3): 9-12.

151. Peña D (2002). Análisis Multivariante de Datos. Madrid: McGraw Hill. p. 539.

152. PAHO; Health Surveillance and Disease Management Area (2007). Health Statistics and Analysis Unit. PAHO Regional Mortality Database. Direct adjusted mortality rate using the World Population Prospects 2006 Revision.

153. Parkin MD, Fernández LM (2006). Use of statistics to assess the global burden of breast cancer. *Breast J.* 12 Suppl 1:S70-80.

154. Parkin DM (2008). The global burden of urinary bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* (218):12-20.

155. Pelucchi C, La Vecchia C (2009). Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 18(1):62-8.

156. Pelucchi C, Tavani A, La Vecchia C (2008). Coffee and alcohol consumption and bladder cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 218:37-44.

157. Peyrano M, Gigena J, Muñoz SE, Lantieri M, Eynard AR, Navarro A (1998). A computer software system for the analysis of Dietary data in cáncer epidemiological research 17th International Cáncer Congress, Monduzzi Editore. p. 381-384.

158. Popkin BM (2000). Urbanization and the Nutrition Transition. Policy Brief 7 of 10. Focus 3. En: Achieving Urban Food and Nutrition Security in the Developing World. Garret J and Ruel M (eds.), International Food Policy Research Institute, Whashington, DC, 20 pp.
159. Popkin BM (2001). Nutrition in transition: the changing global nutrition challenge. *Asia Pac J Clin Nutr.* 10Suppl:513-8.
160. Popkin BM (2006). Global nutrition dynamics: the world is shifting rapidly toward a diet linked with noncommunicable diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;84:289 -98.
161. Pou SA, Osella AR, Eynard AR, Niclis C, Díaz MP (2009). Colorectal cancer mortality trends in Córdoba, Argentina. *Cancer Epidemiology* 33:406-412.
162. Pou SA, Osella AR, Díaz MP (2011). Bladder cancer mortality trends and patterns in Córdoba, Argentina (1986-2006). *Cancer Causes and Control* 22(3):407-15.
163. Pou SA, Osella AR, Eynard AR, Díaz MP (2010). Cancer Mortality in Córdoba, Argentina, 1986 -2006: an Age-Period-Cohort Analysis. *Tumori* 96(2):202-212.
164. Pufulete M (2008). Intake of dairy products and risk of colorectal neoplasia. *Nutr Res Rev* 21(1):56-67.
165. Kac G, Sichieri R, Petrucci Gigante D (2007). *Epidemiologia Nutricional*. Río de Janeiro: Ed. Fiocruz/Atheneu. p.579.
166. Kesse E, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC (2006). Dietary patterns and risk of colorectal tumors: a cohort of French women of the National Education System (E3N). *Am J Epidemiol* 164(11):1085-93.
167. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med* 15;19(3):335-51.
168. Rabe-Hesketh S, Skrondal A (2008). *Multilevel and Longitudinal Modeling using Stata*. College Station, Texas: Stata Press Publication, StataCorp LP. P.562.
169. Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles J (2001). Generalized multilevel structural equation modelling. *Psychometrika*, 69 (2), 167-190.

170. Rabe-Hesketh S, Skrondal A, Pickles A (2004). GLLAMM Manual. U.C. Berkeley. Division of Biostatistics Working Paper Series. Working Paper 160.
171. Randi G, Edefonti V, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A (2010). Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas. *Nutr Rev* 68(7):389-408.
172. Reedy J, Wirfält E, Flood A, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Kipnis V, Midthune D, Leitzmann M, Hollenbeck A, Schatzkin A, Subar AF (2010). Comparing 3 dietary pattern methods--cluster analysis, factor analysis, and index analysis--With colorectal cancer risk: The NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 171(4):479-87.
173. Riboli E, Norat T (2003). Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 78(3 Suppl):559S-569S.
174. Ros MM, Bas Bueno-de-Mesquita HB, Büchner FL, Aben KK, Kampman E, Egevad L, Overvad K, Tjønneland A, Roswall N, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Chang-Claude J, Boeing H, Weikert S, Trichopoulou A, Orfanos P, Stasinopoulou G, Saieva C, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Mattiello A, Peeters PH, van Duijnhoven FJ, Lund E, Gram IT, Chirlaque MD, Barricarte A, Rodríguez L, Molina E, Gonzalez C, Dorronsoro M, Manjer J, Ehrnström R, Ljungberg B, Allen NE, Roddam AW, Khaw KT, Wareham N, Boffetta P, Slimani N, Michaud DS, Kiemenev LA, Riboli E (2011). Fluid intake and the risk of urothelial cell carcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 128(11):2695-708.
175. Rose GA (1992) *The strategy of preventive medicine*. Oxford: Oxford University Press. p. 371.
176. Schabath MB, Grossman HB, Delclos GL, Hernandez LM, Day RS, Davis BR, Lerner SP, Spitz MR, Wu X (2004). Dietary carotenoids and genetic instability modify bladder cancer risk. *J Nutr*. 134(12):3362-9.
177. Schlienger JL, Luca F, Vinzio S, Pradignac A (2009). Obesity and cancer. *Rev Med Interne*. 30(9):776-82.
178. Shariat SF, Sfakianos JP, Droller MJ, Karakiewicz PI, Meryn S, Bochner BH (2010) The effect of age and gender on bladder cancer: a critical review of the literature. *BJU Int*. 105(3):300-8.

179. Shils E (2005). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th edition. Lippincott, Williams & Wilkins. p.2146.
180. Silberstein JL, Parsons JK (2010). Evidence-based principles of bladder cancer and diet. *Urology*. 75(2):340-6.
181. Skrondal A, Rabe-Hesketh S (2004). *Generalized latent variable modeling: Multilevel, longitudinal and structural equation models*. Boca Raton, FL: Chapman & Hall. p. 577.
182. Skrondal A, Rabe-Hesketh S (2003). Some applications of generalized linear latent and mixed models in epidemiology: Repeated measures, measurement error and multilevel modeling. *Norsk Epidemiologi*. 13(2):265-278.
183. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN (1998). Eating Patterns and Risk of Colon Cancer. *Am J Epidemiol*. 148:4-16.
184. Slattery ML, Potter JD, Ma KN, Caan BJ, Leppert M, Samowitz W (2000). Western diet, family history of colorectal cancer, NAT2, GSTM-1 and risk of colon cancer. *Cancer Causes Control*. 11:1-8.
185. Smedley PL, Kinniburgh DG, Macdonald DMJ, Nicolli HB, Barros AJ, Tullio JO, Pearce JM, Alonso MS (2005). Arsenic associations in sediments from the loess aquifer of La Pampa, Argentina. *Applied Geochemistry*. 20:989-1016.
186. Statacorp LP. *Stata 11.0*. College Station, TX: USA, 1990
187. Szklo M, Nieto FJ (2007). *Epidemiology. Beyond the Basics*. 2 ed. USA: Jones and Bartlett Publishers. p. 489.
188. Tanaka T, Miyazawa K, Tsukamoto T, Kuno T, Suzuki K (2011). Pathobiology and chemoprevention of bladder cancer. *J Oncol*. 2011:528353.
189. Terry P, Hu FB, Hansen H, Wolk A (2001). Prospective study of major dietary patterns and colorectal cancer risk in women. *Am J Epidemiol*. 154(12):1143-9.
190. Tsuda T, Nagira T, Yamamoto M, Kume Y (1990). An epidemiological study on cancer in certified arsenic poisoning patients in Toroku. *Ind Health*. 28(2):53-62.

200. United Nations Department of Economic and Social Affairs (2007). World population ageing 2007. NY, USA: United Nations Publications. p. 568
201. Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, Casagrande C, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Kaaks R, Linseisen J, Boeing H, Nöthlings U, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Misirli G, Palli D, Sieri S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Peeters PH, van Gils CH, Ocké MC, Lund E, Engeset D, Skeie G, Suárez LR, González CA, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Navarro C, Barricarte A, Berglund G, Manjer J, Hallmans G, Palmqvist R, Bingham SA, Khaw KT, Key TJ, Allen NE, Boffetta P, Slimani N, Rinaldi S, Gallo V, Norat T, Riboli E. (2009). Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 89(5):1441-52.
202. Wang C, Jiang H (2011). Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Med Oncol.* [Epub ahead of print]
203. WHO. *Global Database on Body Mass Index. BMI classification* [en línea] 2006 [Consultado: Diciembre 2011]. Disponible en la URL http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
204. International Agency for Research on Cancer. *WHO mortality database* [Internet] 2008 [Consultado: 14 Octubre 2009]. Disponible en la URL <http://www.who.int/whosis/en/>
205. WHO (1992) International Classification of Disease: 10th Revision, 2nd ed. Geneva: World Health Organization.
206. WHO (2008). World Health Statistics 2008. Switzerland: WHO Press. p.110.
207. Willet W (1998). Nutritional Epidemiology. 2nd ed. New York: Oxford University Press. p.514.
208. Williams CD, Satia JA, Adair LS, Stevens J, Galanko J, Keku TO, Sandler RS (2009). Dietary patterns, food groups, and rectal cancer risk in Whites and African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 18(5):1552-61.
209. Woodside JV, McCall D, McGartland C, Young IS (2005). Micronutrients: dietary intake v. supplement use. *Proc Nutr Soc.* 64(4):543-53.

210. Woodward M (1999). *Epidemiology. Study Design and Data Analysis*. Boca Raton, Florida: Chapman & Hall/CRC. p. 699.
211. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds) (2007). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. AICR, Washington. p. 517.
212. Wu K, Hu FB, Fuchs C, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci E (2004). Dietary patterns and risk of colon cancer and adenoma in a cohort of men (United States). *Cancer Causes Control*. 15(9):853-62.
213. Zhang W, Xiang YB, Fang RR, Cheng JR, Yuan JM, Gao YT (2010). Total fluid intake, urination frequency and risk of bladder cancer: a population-based case-control study in urban Shanghai. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 31(10):1120-1124.
214. Zunzunegui MV, Garcia De Yebenes MJ, Forster M, Aguilar Conesa MD, Rodríguez Laso A, Otero A (2004). Multilevel models applications to the analysis of longitudinal data. *Rev. Esp. Salud Publica*, 78(2):177-188.

ANEXOS (Remitirse a versión impresa)

Anexo 1: Formulario de Consentimiento Informado

Anexo 2: Certificado de Aprobación del Comité de Ética

Anexo 3: Categorización de la variable Nivel Socio-Económico y Actividad Física

Anexo 4: Instrumento Encuesta Alimentaria

Anexo 5: Análisis complementarios

Anexo 6: Publicaciones científicas realizadas:

Pou SA, Díaz MD, Osella AR. Applying multilevel model to the relationship of dietary patterns and colorectal cancer: an ongoing case-control study in Córdoba, Argentina. Eur J Nutr. 2011 Oct 12. [Epub ahead of print]

Pou SA, Osella AR, Díaz MP. Bladder cancer mortality trends and patterns in Córdoba, Argentina (1986-2006). Cancer Causes and Control. 2011 Mar. 22(3):407-15.

Pou SA, Osella AR, Eynard AR, Díaz MP. Cancer Mortality in Córdoba, Argentina, 1986 - 2006: an Age-Period-Cohort Analysis. Tumori. 2010. 96(2):202-212.

Pou SA, Osella AR, Eynard AR, Niclis C, Díaz MP. Colorectal cancer mortality trends in Córdoba, Argentina. Cancer Epidemiology. 2009. 33:406-412.