

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
Secretaría de Graduados en Ciencias de la Salud

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD
MENCIÓN NUTRICIÓN

PATRÓN ALIMENTARIO Y DESARROLLO
DE TUMORES DE VÍAS URINARIAS EN CÓRDOBA

María Marta Andreatta
Licenciada en Nutrición
Profesora Asistente, Escuela de Nutrición, FCM
Becaria de SeCyT UNC

Córdoba, febrero de 2010

Directora de Tesis:

Prof. Dra. Alicia Navarro

Comisión de Seguimiento de Tesis:

Prof. Dr. Oscar Pautasso

Prof. Dr. Aldo Eynard

Lugar de Trabajo:

Escuela de Nutrición e Instituto de Biología Celular

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad Nacional de Córdoba

“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE
SOLIDARIA CON LAS OPINIONES DE ESTA TESIS”
RHCD N° 53/02 Y RHCS 195/02.

ÍNDICE

Agradecimientos	6
Resumen	8
Summary	10
Capítulo I: Introducción y Objetivos	11
1. Patrones Alimentarios.....	11
2. Tumores de Vías Urinarias.....	17
3. Patrones Alimentarios y Tumores de vías urinarias.....	24
4. Objetivos.....	26
5. Hipótesis.....	26
Capítulo II: Materiales y Métodos	27
1. Tipo de estudio.....	27
2. Población estudiada.....	27
3. Variables.....	29
4. Técnicas e Instrumentos.....	33
5. Metodología Estadística.....	34
Capítulo III: Resultados	38
1. Descripción de la población estudiada.....	38
2. Consumo habitual de alimentos en cantidades diarias promediadas	39
3. Análisis de los patrones alimentarios.....	41
4. Análisis del riesgo.....	44
Capítulo IV: Discusión y Conclusiones	54
1. Discusión.....	54
2. Conclusiones.....	67
Capítulo V: Bibliografía	71
Anexos	
1. Encuesta alimentaria	83
2. Aspectos éticos	89

3. Construcción de la variable nivel socio-económico.....	95
4. Presentaciones en reuniones científicas.....	99
5. Trabajos publicados durante el desarrollo de esta Tesis	101

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a mi directora de tesis y maestra, Dra. Alicia Navarro, por su confianza y generosidad a lo largo de todos estos años, por haberme dado la posibilidad de iniciar una carrera como investigadora y por las oportunidades profesionales que me brindó y sigue brindándome. Sea la concreción de esta Tesis Doctoral una manera de mostrarle mi gran admiración, profundo respeto y enorme agradecimiento por todo lo que me enseñó.

Otro agradecimiento especial para el Dr. Aldo Eynard, quien me abrió las puertas del Instituto de Biología Celular y fue mi segundo maestro a lo largo de todo este camino. Agradezco por el tiempo que dedicó a enseñarme, por el apoyo brindado en cada una de las etapas de mi Doctorado y por seguir confiando en mis capacidades.

También quiero expresar mi gratitud al Dr. Oscar Pautasso, integrante de la Comisión de Tesis, por sus valiosos aportes y sugerencias y por su desinteresado apoyo en la difusión de los resultados de este trabajo.

A la Dra. Sonia Muñoz por el asesoramiento y colaboración en el trabajo estadístico durante todos estos años y a la Lic. Laura Aballay, por su ayuda en la última etapa de la Tesis. Sin la generosa disposición de ambas, este trabajo no hubiera podido llegar a buen puerto.

A Mary Lantieri por su trabajo en la elaboración y procesamiento de las bases de datos y por estar siempre dispuesta a dar una mano cuando no podía encontrar la información archivada.

A los alumnos de la Escuela de Nutrición que colaboraron en esta investigación con responsabilidad y compromiso, en especial a las ahora colegas Dolores Román, Florencia Roqué, Paola Godoy Moriena y Lucila Castellano, a quienes codirigí en sus trabajos de investigación para la Licenciatura.

A las colegas y alumnas que integran e integraron el equipo docente de la cátedra de Didáctica y Metodología de la Enseñanza aplicada a la Nutrición.

A todos los compañeros y colegas de la Escuela de Nutrición y del Colegio de Nutricionistas de la provincia de Córdoba, con quienes comparto esta satisfacción.

A los numerosos Profesores, Jefes de Servicios, Residentes y demás profesionales de todos los hospitales públicos y privados que participaron en el estudio e hicieron posible

la tarea de investigación. Un agradecimiento especial a todos los pacientes que aceptaron participar en las encuestas. Sin su invaluable colaboración no se hubiera podido realizar esta Tesis.

A todos los organismos de Ciencia y Tecnología que brindaron apoyo financiero a esta investigación.

A todos los integrantes del equipo de investigación del Instituto de Biología Celular, en especial a Fernanda, Gastón, Cintia, Elio, Andrea, Caro, Mariana, Camila, Sonia, Lali, Santi, Euge, Pato, Ale y Mirta, por su acompañamiento y por haberme dado la oportunidad de participar de la historia grupal.

A mis colegas y amigas Melani Alberto, Ma. Florencia Orlando, Ma. Fernanda Vaudagna, Ma. Lis del Campo, Ma. Daniela Defagó, Luciana Pozzer y Elisa Rossi, sin cuyo apoyo - en diferentes etapas y circunstancias – este camino hubiera sido mucho más difícil de recorrer.

A Danisa, Fernando, Vero, Lucas, Facu, Ale, Andre, Cristian, Carina y Melania por su permanente estímulo y por estar siempre presentes en los momentos difíciles.

A Ale, Juli, Geor, Elo y Denise por el espacio para la creación y el esparcimiento.

A Ernesto, por la (casi) incondicional asistencia técnica informática, la atenta lectura de los borradores de esta Tesis, las incansables aclaraciones sobre la biología celular del urotelio y por haber elegido hacer este camino conmigo.

A mis padres y abuelos, por su afecto incondicional y por haberme dado la oportunidad de llegar hasta aquí. A mi hermana, por su amistad, compañerismo y contagioso entusiasmo.

¡Muchas gracias a todos!

María Marta

RESUMEN

Introducción y objetivo: En Argentina, el cáncer de vejiga ocupa el séptimo lugar entre las causas de muerte por cáncer en varones e investigaciones recientes muestran que los Tumores de Vías Urinarias (TVU) constituyen el cuarto tipo de neoplasia más frecuente en la provincia de Córdoba. Numerosos estudios han encontrado que los factores dietarios se relacionan con el riesgo de desarrollar TVU. Estos trabajos se han focalizado, en general, en alimentos aislados y en algunos nutrientes y han analizado el riesgo mediante metodologías tradicionales. De esta manera, solo se han logrado inferencias parciales. Un nuevo enfoque, basado en el análisis de los patrones alimentarios en asociación al riesgo, puede contribuir a una mejor comprensión de la carcinogénesis de vías urinarias. En consecuencia, el objetivo de este estudio de casos y controles, realizado en Córdoba entre 2004 y 2008, fue establecer la relación entre el desarrollo de TVU y el consumo de alimentos que configuran el patrón cultural de esta población. **Materiales y Métodos:** Se entrevistaron 168 pacientes con TVU, de la variedad transicional, histopatológicamente confirmados, y 334 controles sanos provenientes de los mismos hospitales y clínicas. Todos ellos fueron encuestados y se recabaron datos acerca de su alimentación habitual y su exposición a otros posibles factores de riesgo. Para explorar los patrones alimentarios se utilizó análisis de correspondencia múltiple y para establecer el riesgo se calcularon *odds ratios* - ajustados por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a sustancias con posible efecto mutagénico, hábito de fumar y actividad física – e intervalos de confianza del 95% con regresión logística múltiple. **Resultados:** Se identificaron dos patrones alimentarios principales: el denominado *patrón occidental* se asoció con los casos de TVU, en tanto que el *patrón prudente*, con los controles. El consumo frecuente de aceites vegetales, carnes magras, frutas, cereales y sus derivados, el uso moderado de alcohol (vino tinto), alimentos y bebidas dulces, sumados a la distribución de la ingesta de los alimentos en cuatro o más comidas diarias reducirían el riesgo de desarrollar TVU. Por otra parte, el consumo muy frecuente de infusiones (mate), bebidas alcohólicas, papas, alimentos y bebidas dulces, fiambres, vísceras y embutidos incrementarían el riesgo de presentar la enfermedad. **Conclusiones:** La frecuencia de consumo, la distribución diaria, el tipo y la cantidad de alimentos que conforman los patrones alimentarios de la población cordobesa influyen en el riesgo de desarrollo de TVU. Dado que pueden promoverse patrones alimentarios

saludables a través del diseño e implementación de programas y proyectos de Educación Alimentaria-Nutricional, esta Tesis Doctoral pueden ser un aporte para la programación de Políticas Alimentarias y el desarrollo de Guías Alimentarias para la Prevención del Cáncer en Argentina.

SUMMARY

Introduction: Bladder cancer is the 7th most frequent cause of death for males in Argentina and recent studies showed that urinary tract tumors (UTT) are the 4th most common among men in the province of Córdoba. A growing number of studies have shown that usual diet is associated with the risk of developing UTT. These researches have focused mainly on single foods and nutrients, followed by traditional methods of analysis. Hence, only partial explanations have been proposed. Thus, establishing food patterns could lead to further understanding of epigenetic factors on bladder tumor risks. The purpose of this case-control study, conducted in Cordoba between 2004 and 2008 was to describe the role of food patterns and to investigate any correlation with the risk of developing UTT. **Materials and Methods:** 168 patients with histologically confirmed transitional UTT and 334 healthy controls from the same hospitals were studied. All subjects were interviewed about their food habits and their exposure to a number of known or suspected risk factors for UTT. Multiple correspondence analysis was used to explore food patterns and data analysis was performed by calculating Odds Ratios and their 95% confidence intervals by using Multiple Logistic Regression. **Results:** Two main food patterns were identified: a so called “western” pattern was associated with cases whereas a “prudent” pattern was linked to controls. A high intake of vegetable oils, lean meats, grains and fruit *plus* the moderate use of alcohol (mainly red wine) together with sweet consumption, and the habit of taking at least four meals *per day*, were associated with a reduced risk for UTT. On the other hand, a very frequent consumption of infusions (mainly *maté*), alcohol, potatoes, sweets and processed meat results in a high risk for UTT. **Conclusion:** the food patterns of our population have a role in the development of UTT, thus precluding that that appropriate nutritional education may be proposed for our population in order to decrease risk for UTT.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1. PATRONES ALIMENTARIOS

1.1. NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN: LA RELACIÓN ENTRE BIOLOGÍA Y CULTURA

El comportamiento alimentario es, sin lugar a dudas, de todas las actividades humanas, la que cabalga de un modo más desconcertante sobre la línea divisoria entre naturaleza y cultura (1, 2). El estado nutricional de las poblaciones humanas es el resultado de la combinación de fuerzas biológicas y culturales elaboradas a lo largo de prolongados períodos de tiempo e íntimamente vinculadas entre sí. Desde la aparición de las primeras sociedades, y durante toda su evolución al presente, los grupos humanos han ido elaborando esquemas alimentarios modelados por los medios ecológicos (disponibilidad), su evolución y los valores abstractos de su cultura. En ellos han combinado sus elecciones y preferencias, creando categorías y realizando clasificaciones de aquello que les ofrecía el medio ambiente (3).

Esta capacidad del ser humano de satisfacer requerimientos nutricionales similares de formas muy variadas ha dado origen a una amplísima variedad de patrones alimentarios. Miles de alimentos, y de combinaciones entre los mismos, son capaces de proporcionar el mismo objetivo: la supervivencia y la potencialidad de reproducirse.

Así pues, la alimentación no es solo una actividad biológica, una colección de nutrientes elegidos de acuerdo a una racionalidad estrictamente dietética o biológica. “Comer” es un fenómeno social y cultural, mientras que la “nutrición” es un asunto fisiológico y de la salud. El comportamiento alimentario tiene determinantes múltiples, de carácter biológico, ecológico, tecnológico, económico, social, cultural, político e ideológico (2, 4). Esta complejidad surge, ante todo, de las particularidades de la especie humana en materia alimentaria. El hombre es omnívoro, lo cual significa que tiene una mayor posibilidad de elección de alimentos, así como el condicionamiento de la variedad en la alimentación habitual (5).

Ahora bien, estas diferentes elecciones alimentarias son parte de un estilo de vida que influye de distintas maneras en la composición corporal, la talla, el nivel de actividad física, la expectativa de vida y en los perfiles de salud-enfermedad de las poblaciones (6). Es por ello que en el estudio de los fenómenos de salud-enfermedad debe incluirse el análisis

de los patrones alimentarios de las comunidades, entre otros aspectos socio-económicos y culturales relevantes.

1.2. CULTURA ALIMENTARIA

La cultura alimentaria está conformada por el conjunto de representaciones, creencias, conocimientos y prácticas asociadas a la alimentación, heredadas y/o aprendidas, y que son compartidas por los individuos de una cultura dada o de un grupo social determinado dentro de una cultura generada a lo largo del tiempo (2).

La cultura actúa estableciendo regularidad y especificidad. La conducta alimentaria diaria de las personas resulta predecible dependiendo de sus patrones culturales. Tal regularidad es consecuencia de un orden normativo en el proceso de socialización, un conjunto de guías institucionalizadas acerca de las conductas alimentarias más o menos apropiadas dentro de contextos sociales particulares (7).

Si las elecciones alimentarias estuvieran basadas solo en preferencias individuales o naturales por ciertos gustos, pocas personas insistirían en el consumo de alimentos como el alcohol, el café o la cerveza, amargos o irritantes en sus primeras degustaciones. El gusto hacia estos productos es adquirido a través de la repetición que se establece socialmente, antes que biológicamente (2).

Por lo tanto, la cultura alimentaria juega un importante papel en el estudio de los factores de riesgo y el cáncer (8).

1.3. PATRON CULTURAL ALIMENTARIO

El sistema alimentario urbano-industrial, que genera los alimentos que la mayoría de la población mundial adquiere y consume, se caracteriza por el uso cada vez más frecuente de tecnología en la producción, manufactura, procesamiento, distribución y venta. Además, desde el siglo pasado, el proceso de globalización está modificando los patrones alimentarios en todos los continentes con prácticas no saludables, en muchos casos (9, 10).

En la actualidad, la decisión de la comida diaria pasa, en términos de recursos, por la disponibilidad del mercado, cada vez más amplio, la accesibilidad al mismo en función de los precios, el tiempo disponible para la preparación de alimentos, los conocimientos de las técnicas culinarias, la actitud hacia la cocción de los alimentos y la idea – representación social - que se tenga sobre la influencia de la alimentación en la salud. Con todo ello se

configura un patrón cultural alimentario que sintetiza, consciente e inconscientemente, la respuesta del individuo frente al medio y sus ideas respecto al alimento - algunas recibidas de su familia de origen y otras de los grupos y personas con las que se relaciona -; todo ello contrastado con un medio cultural donde las tradiciones, creencias y conocimientos interfieren con los hábitos de todo tipo y un ámbito social donde las presiones de los medios de comunicación inciden de forma muy directa (11).

Todas estas influencias producen grandes tendencias en los consumos alimentarios que permanecen en el tiempo y caracterizan a las comunidades, dando origen a distintos patrones alimentarios (12).

Se define entonces al **patrón alimentario** como el conjunto de productos alimentarios que un individuo o una población consumen de manera habitual, desde varias veces por día, por semana o por mes, dependiendo del tipo de alimento (13, 14).

1.4. PATRONES ALIMENTARIOS EN AMÉRICA LATINA

En América Latina existe una gran diversidad de patrones de consumo alimentario: en algunos países, particularmente en los del Cono Sur, el trigo constituye el elemento central de las dietas nacionales, al que, en Argentina y Uruguay, se agregan carnes y lácteos. En otros, como México y los países centroamericanos, excepto Costa Rica, el maíz ocupa este lugar central. Por su parte, el arroz es el eje de las dietas de los países del Caribe. En el resto, se combinan diversas proporciones de los tres cereales, a los cuales se agrega la papa – especialmente en el Cono Sur – así como la yuca y la banana en los países tropicales y la región ecuatorial. Si a estos farináceos se suman las calorías provenientes del azúcar, se advierte que estos cinco productos y sus derivados representan entre el 60 y el 75% de las calorías totales, excepto para Argentina, Uruguay y, en menor medida, Paraguay (15).

Los productos de origen animal raras veces superan el 15% de la ingesta energética y, en la mayoría de los casos, su contribución ronda el 7%. Los aceites representan alrededor del 10% y las leguminosas el 5% de las calorías totales ingeridas.

En términos relativos a la dieta promedio de América Latina, podrían identificarse cinco configuraciones regionales diferentes (15):

- la del Cono Sur, ordenada en torno al eje trigo-carne;
- la de México y Centroamérica que se ordena en torno al eje maíz-leguminosas;

- la del Caribe, organizada en torno a arroz-leguminosas;
- la de los países Andinos, con mayor peso relativo de tubérculos pero pobre en fuentes proteicas;
- la de Brasil, la más ecléctica de todas, con marcadas diferencias regionales, sobre todo entre sur y norte.

Por otra parte, y según lo propuesto por *Malassis (16)*, pueden distinguirse tres tipos de modelos alimentarios nacionales (MAN):

- el *MAN occidental*, caracterizado por una alta densidad energética, que ronda las 3500 kcal/día, distribuidas en: 35 % de origen animal (carnes y lácteos), 25% de cereales (panes, pastas, facturas, tortas), 15 % de aceites y grasas (aceites, mayonesa, grasa contenida en carnes); 15 % de azúcares (azúcar, golosinas, bebidas azucaradas) y el 6% restante de frutas, verduras y legumbres (cantidades importantes de papas y volúmenes variables de otras verduras y de frutas). También pueden incluirse en este patrón las bebidas alcohólicas. Este tipo de modelo o patrón alimentario se relaciona con la progresiva industrialización de los sistemas alimentarios. Por ello, en Latinoamérica se observa en los grandes centros urbanos pero no es tan frecuente en zonas rurales. Argentina y Uruguay cuentan con un modelo alimentario de tipo occidental. Este MAN ha sido asociado con ciertas enfermedades prevalentes occidentales, como la obesidad, la diabetes de tipo 2, cardiovasculares y varios tipos de cáncer (6, 16);
- el *MAN intermedio*, con una ingesta de 3000 kcal/día: compuesto por 20% de origen animal, 40% de cereales, 12% de aceites y grasas, 12% de azúcares, 8% de frutas y verduras y 2% de legumbres secas. Este patrón también podría denominarse *de transición* ya que presenta características de los otros dos MAN. Representaría una etapa del proceso de globalización que está llevando a los modelos tradicionales hacia el patrón de los sistemas alimentarios industrializados (6,16);
- el *MAN tradicional* estaría en torno a las 2300 kcal/día distribuidas en: 10% de origen animal, 60% o más de cereales, 8% de aceites y grasas, 7% de azúcares, 6% de frutas y verduras y 5% de legumbres. Las carnes, los lácteos y las grasas animales se consumen diariamente pero en pequeñas cantidades, en tanto los cereales enteros o apenas procesados (arroz, maíz, pan), las verduras, frutas,

legumbres (porotos/frijoles) y los aceites vegetales constituyen la base de la alimentación habitual. El consumo de bebidas alcohólicas queda restringido a ocasiones especiales. Es el patrón alimentario de las comunidades rurales y de los países de medianos y bajos ingresos. Los países de Centroamérica (excepto Costa Rica), Bolivia y Perú tenderían a este modelo tradicional. Evidencias epidemiológicas recientes sugieren que este tipo de patrón alimentario protege contra enfermedades degenerativas crónicas como el cáncer. En consecuencia, este tipo de dietas están volviéndose populares en países de altos ingresos entre grupos de personas de alto nivel educativo preocupadas por su salud (6, 16).

1.5. PATRÓN ALIMENTARIO ARGENTINO

1.5.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA

Más allá de la diversidad cultural de los pobladores originarios del territorio argentino, se ha descripto que prevalecía un patrón alimentario caracterizado por una alta proporción de tubérculos y maíz. Estos alimentos se complementaban con carne de animales salvajes, pescados y miel, en tanto la sal se utilizaba raramente (17).

Luego, surge la configuración del patrón alimentario argentino en torno al eje trigo-carne (15) durante la época de la Colonia. A partir de la conquista del sur del continente, la carne, fundamentalmente la vacuna, fue un alimento de consumo casi obligado (17). Desde entonces, la comida argentina es “carne con algo” y, desde el punto de vista de las representaciones, si no hay carne “no hay comida”. Cabe aclarar que para los argentinos la categoría “carne” se aplica principalmente a la carne bovina. En efecto, pollo, pescado, cerdo y cordero funcionan como sustitutas y, en general, no son consideradas dentro de la acepción del vocablo “carnes” (18). Por su parte, el trigo fue un alimento introducido en América por los conquistadores y se estima que constituía casi la mitad de las calorías que ellos consumían. El clima y los buenos suelos favorecieron su implantación y sus derivados – pan, fideos, galletas - rápidamente se convirtieron en alimentos básicos de la población (17).

Entre finales del siglo XIX y principios del siglo XX, Argentina recibió una considerable oleada inmigratoria proveniente de Italia y España, sobre todo, y de otros países europeos

(17,19, 20). El contacto de la población nativa con los inmigrantes produjo profundas modificaciones en las pautas alimentarias de ambos grupos (19, 21). A los platos simples de la cocina criolla, tales como puchero, asado, locro y empanadas, se sumaron las preparaciones típicas de otras culturas alimentarias y surgieron otras nuevas como consecuencia del contacto entre las diferentes cocinas (17).

Todas estas influencias, sumadas a la disponibilidad del mercado y la accesibilidad al mismo, entre otros factores, llevarían a la conformación de un patrón alimentario característico de nuestro país, diferente al de otros países latinoamericanos, pero muy semejante al de Uruguay (15).

1.5.2. CONFORMACIÓN DEL PATRÓN ACTUAL

Si se analiza la evolución histórica de los patrones alimentarios según los distintos niveles socio-económicos, resulta interesante observar que en el año 1965, los mismos productos alimenticios estaban representados en todos los sectores sociales y en cantidades significativas. Aunque esto no significase que la alimentación fuera idéntica en todos los grupos, es importante destacar que la composición química de las distintas canastas alimentarias no mostraba carencias de nutrientes básicos en ninguno de los sectores sociales. Esto sustenta la existencia de un patrón alimentario unificado, lo cual refiere no solo a la alimentación sino también a las características de la sociedad que la consumía: una sociedad más igualitaria.

La encuesta de gastos realizada en 1985, en cambio, empezó a mostrar dos patrones diferentes: el de los hogares pobres, con creciente ingesta de cereales y derivados; y el de los sectores medio y alto, con mayor contenido de alimentos de origen animal y de frutas y verduras. En 1996, las mediciones ya presentaban dos patrones claramente diferenciados y con perfiles propios. El patrón unificado había desaparecido y se habían acentuado las particularidades mencionadas en el período anterior (4).

A mediados de la presente década, se realizó la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud en todo el territorio de nuestro país. En ella se encontró que el patrón alimentario nacional se compone de un 39% de cereales y derivados, 19% de dulces y bebidas, 16% de carnes y huevos, 11% de grasas y aceites, 8% de lácteos y 7% de frutas y hortalizas. Si bien no se encontraron diferencias significativas en los consumos promedio entre las distintas regiones del país, si se hallaron diferencias según el nivel socio-económico (22).

Por todo lo expuesto, resultó de interés abordar el estudio de la relación entre los patrones alimentarios de la población de Córdoba y el desarrollo de TVU. En efecto, como se explicitará en la próxima sección, existen sólidas evidencias epidemiológicas que indican que, sobre el sustrato genético que cada sujeto posee, los factores ambientales – principalmente los hábitos alimentarios – ejercen un papel importante en el riesgo de desarrollar tumores en general, y en las vías urinarias, en particular.

2. TUMORES DE VÍAS URINARIAS

2.1. UROTELIO, EL EPITELIO DE REVESTIMIENTO DE LAS VÍAS URINARIAS.

2.1.1. MORFOLOGÍA Y BIOLOGÍA CELULAR

Las vías urinarias de los mamíferos están recubiertas, desde los cálices renales hasta la uretra proximal, por un epitelio estratificado de características únicas, denominado urotelio o epitelio de transición. Cuando la vejiga está vacía se pueden distinguir claramente en este epitelio tres tipos de células. Las células superficiales – también denominadas células en “sombriilla” – son grandes, poliédricas, con una superficie luminal convexa y algunas de ellas son binucleadas. Si el urotelio resulta dañado, estas células son exfoliadas y puede regenerarse rápidamente a partir de células basales remanentes. Las células intermedias son piriformes y se ubican en una o varias capas. Las células basales son cuboideas y precursoras de los demás tipos celulares (23- 25).

El urotelio tiene una gran capacidad elástica para acomodarse a la distensión y depleción. Así, cuando la vejiga se encuentra llena de orina, las células modifican su forma y su posición para adaptarse al cambio. Entonces, el número de capas parece disminuir, ya que las células se deslizan unas sobre otras para adaptarse al incremento de la presión intraluminal en tanto que las de la capa superficial se aplanan (25). Además, el urotelio es impermeable al agua y a numerosos solutos, lo cual contribuye a evitar modificaciones en la composición de la orina durante su almacenamiento, así como el reingreso de catabolitos excretados por la orina (23, 26).

Cada una de las células en sombrilla presenta en su citoplasma apical un *pool* de vesículas endocíticas con una estructura de su unidad de membrana semejante. Cuando

comienza la fase de llenado de la vejiga, durante el ciclo miccional, estas vesículas se fusionan con la membrana plasmática incrementando la superficie de la misma. En la fase del vaciado del órgano, esta membrana adicionada es rápidamente endocitada y el *pool* de vesículas se reestablece (24, 25).

Cuando se examina con el microscopio electrónico, la superficie apical de las células en sombrilla muestra una estructura única. Es inusualmente gruesa y su unidad de membrana es asimétrica (UMA). La hojuela luminal es el doble de gruesa que la citoplasmática, la bicapa lipídica posee una peculiar riqueza en fosfolípidos con ácidos grasos poliinsaturados de alto grado de insaturación (PUFAs) y muestra una forma ondulada. Esta apariencia es ocasionada por placas semi-rígidas conformadas por una disposición hexagonal lípido-proteína (uroplaquinas) simétrica separadas por dominios de diferente configuración molecular (*finje*: región o codos de flexión). Se ha postulado que estas placas de membrana más rígidas, enriquecidas en uroplaquinas, constituyen las bases moleculares de la impermeabilidad del urotelio (24-26). No obstante, nuevas evidencias experimentales sugieren que los lípidos complejos y los PUFAs tendrían un rol importante en el mantenimiento de la barrera de permeabilidad del urotelio (27). En síntesis, la función de barrera del urotelio parece sustentarse en la combinación de las uniones estrechas que se localizan en la zona apical y lateral, y en la particular composición lipídica y proteica de la membrana apical de las células en sombrilla (24,26-29).

2.1.2. TRANSFORMACIONES PRENEOPLÁSICAS DEL UROTELIO

La tumorigénesis de las vías urinarias es un proceso que se desarrolla en varias etapas, de inicio muy difícil de establecer, donde cada una de las etapas puede tomar varios años de desarrollo. Estos procesos pueden incluir alteraciones genéticas y, a su vez, resultar influenciados por el complejo y variable contexto epigenético en el cual se desarrolla la vida de cada sujeto (23,30).

Estudios realizados en roedores tratados con mutágenos químicos o agentes irritantes de las vías urinarias mostraron que las lesiones preneoplásicas pueden incluir varios tipos de hiperplasias – típicas o atípicas -, cistitis proliferativa y displasia del urotelio (31). Una investigación pionera en este campo encontró que, en ratas tratadas con bajas dosis de carcinógenos del urotelio, el primer cambio relacionado con la neoplasia era una pérdida de la UMA y de la apariencia ondulada de la superficie de las células en sombrilla, la cual era

reemplazada por microvellosidades. Luego, la composición molecular de la UMA comenzaba a mostrar otras anormalidades, tales como el adelgazamiento de la capa de glicocáliz (32). En humanos, también se han observado perturbaciones en la composición de las uroplaquinas de la membrana urotelial en las etapas precoces del proceso neoplásico urotelial, que está relacionado con el pronóstico y la evolución (33).

Como ya se señalara, la membrana plasmática del urotelio posee una composición lipídica inusual, particularmente rica en ácidos linoleico y araquidónico (24, 28, 34). La manipulación de la composición lipídica de la dieta ofrecida a roedores induce cambios significativos en la apariencia ondulada, que llevan a la ya mencionada aparición de microvellosidades y perturbación de las uroplaquinas, semejante a la observada en las etapas precoces de la neoplasia urotelial. Más aún, la membrana urotelial muestra una reducción en su espesor y una pérdida de la descrita asimetría cuando se presenta la deficiencia de ácidos grasos esenciales (DAGE). Incluso se ha mostrado que, en estas condiciones, la fluidez de la membrana se altera notablemente (27, 35-38).

La observación de hiperplasias atípicas y tumores uroteliales espontáneos en ratas con deprivación crónica de lípidos, sugiere que la proliferación anormal y la falta de diferenciación celular podrían ser desórdenes generalizados inducidos por perturbaciones de los PUFAs (39,40). Cada vez es mayor la evidencia epidemiológica y experimental que sustenta la hipótesis que ciertos PUFAs pueden contribuir a la prevención de ciertos tumores, aunque el mecanismo aún no está completamente dilucidado (23, 41).

2.2. PATOLOGÍA

La mayoría de los tumores de vías urinarias (TVU) se localizan en la vejiga y aproximadamente el 95% de ellos son de origen epitelial. Los tres tipos básicos de TVU son: urotelial o transicional, escamoso o epidermoide y adenocarcinoma (42). Según lo informado por el IARC, a nivel mundial el 84% de los carcinomas de vejiga en hombres y el 79% en mujeres, son de tipo urotelial. Los otros tipos se presentan con mucha menor frecuencia (43). Los tumores de tipo escamoso representan apenas el 1.1 y 2.8% de todos los de vejiga, en varones y mujeres, respectivamente. Los adenocarcinomas constituyen el 1.5% de todas las neoplasias de vejiga en hombres y el 1.9% en las mujeres (44).

De todos los casos incidentes de cáncer de vejiga, entre el 70 y el 80% son tumores no invasivos o tempranamente invasivos (43).

Más allá de esta clasificación, los carcinomas se tipifican como de alto o de bajo grado dependiendo del grado de anaplasia nuclear y de algunas otras anomalías estructurales (45), aunque en la presente investigación no se han realizado clasificaciones de esta naturaleza.

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

Los TVU ocupan, a nivel mundial, el 10º lugar dentro de las neoplasias más comunes y su mortalidad se estima en un 2% con respecto a la total por cáncer. Con relación al sexo, es de 2 a 5 veces más frecuente en varones que en mujeres (6).

Casi todas las estadísticas y los trabajos publicados se refieren a tumores de vejiga, puesto que esta es su localización más habitual. Los tumores de vías urinarias proximales son, comparativamente, poco frecuentes (46).

A nivel global, la incidencia de cáncer de vejiga se incrementó durante el siglo XX pero a partir de la segunda mitad de la década de 1980 comenzó a disminuir o se detuvo, excepto en Japón y en algunos países de Europa del Este (6). Actualmente, la incidencia varía entre 15-45/100 000 en América del Norte, Europa Meridional, Occidental y del Norte, Australia, Asia Occidental, África del Norte y Uruguay, hasta menos de 3/100 000 en África Central y la zona sur de Asia (46).

Por otra parte, la mortalidad oscila entre 34/100 000 en algunos países de Asia, África y Europa y 1 – o menos - /100 000 en otras zonas de Asia, África Central y Centroamérica (47).

Es interesante que en Sudamérica, las tasas más altas de incidencia y mortalidad se registran en Uruguay y Argentina, especialmente entre los varones (48). Los datos sobre incidencia de la neoplasia en Uruguay y Argentina muestran que, en ambos países, es la cuarta más frecuente entre los hombres (44,49). Al comparar esta estadística con las de todos los países americanos, se observa que es apenas menor a la incidencia registrada en Estados Unidos (44).

En Argentina, la muerte por cáncer de vejiga representa el 2,5% de todos los decesos por neoplasias malignas (50). Además, entre los hombres, a nivel país ocupa el séptimo lugar - con una tasa de mortalidad de 5.7/100 000 (48) - y el octavo en la provincia de Córdoba; mientras que entre las mujeres no figura en las diez principales causas de mortalidad por esta misma patología (51).

Datos recientes - publicados por otros miembros del grupo de investigación al cual pertenecen la autora y la Directora de esta Tesis - acerca de la incidencia en la provincia de Córdoba, muestran que es la cuarta neoplasia más frecuente entre los varones, con una tasa del 7.03/100 000 (52).

2.4. GENÉTICA

Aunque la herencia genética no parece jugar un rol importante en el desarrollo de TVU, algunos estudios epidemiológicos han señalado un mayor riesgo de desarrollar la patología entre familiares en primer grado con carcinomas uroteliales (53-57).

En sujetos con cáncer invasivo de vejiga se han encontrado mutaciones en el gen supresor de tumores p53 y anomalías en el cromosoma 9. Por otra parte, las mutaciones heredadas en los genes GSTM y NAT2 podrían estar asociadas al desarrollo de cáncer de vejiga. Se ha sugerido que la interacción entre el NAT2 y el hábito de fumar tabaco, podría ser responsable del 20 al 46 por ciento de los carcinomas de vejiga (6, 58).

2.5. FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES

Así, los TVU parecen estar más asociados a factores ambientales que a factores genéticos. A continuación, se enumeran aquellos que se han identificado hasta el momento.

2.5.1. TABAQUISMO

Es conocido que el cigarrillo es el principal factor de riesgo para el cáncer de vías urinarias. Se estima que más de la mitad de los casos entre los varones, y alrededor de un tercio entre las mujeres se pueden atribuir a esta adicción (6). Entre los fumadores, el riesgo es 2 a 6 veces mayor que entre los no fumadores y se incrementaría directamente en relación al número de cigarrillos / día y al tiempo que se lleva fumando (59, 60).

2.5.2. EXPOSICIÓN OCUPACIONAL

Se estima que la exposición ocupacional a agentes cancerígenos causa entre el 4 y el 7 por ciento de todos los tumores de vejiga (60).

Se ha observado en trabajadores de la industria de las pinturas que la 2-naftilamina se comporta como un carcinógeno de vías urinarias (6, 60). Además,

estudios recientes han encontrado un incremento del riesgo por la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el benzopireno que se encuentra, a su vez, en el humo del cigarrillo (60).

Los peluqueros y peluqueras también han sido estudiados debido a la exposición continua a tinturas para el cabello. En el siglo pasado, las tinturas contenían compuestos mutagénicos similares a las aminas utilizadas en la industria de las pinturas. Desde la década de 1960, el riesgo entre peluqueros y peluqueras comenzó a disminuir, probablemente por las modificaciones introducidas en las fórmulas de las tinturas (61).

2.5.3. DROGAS

Algunos estudios han encontrado mayor riesgo de desarrollar cáncer pélvico y de vejiga entre las personas que utilizan habitualmente analgésicos que contienen fenacetina (43, 60). Por otra parte, pacientes con linfoma no-*Hodking* tratados con ciclofosfamida presentan incremento en el riesgo de padecer carcinomas de células escamosas y sarcomas de vejiga (46).

2.5.4. IRRITACIÓN E INFECCIONES CRÓNICAS

Se ha sugerido que la suma de infecciones y desbalances en la composición mineral de la orina provocarían cambios en el pH que, a vez, favorecerían la formación de cálculos en la vías urinarias. Estos últimos causan irritación crónica del epitelio que contribuiría a elevar el riesgo de carcinomas (43, 60). Coincidentes con estos hallazgos, estudios de nuestro grupo indicaron que el tratamiento crónico, con dosis relativamente bajas de melamina en la dieta de ratas y ratones, induce litiasis en las vías urinarias y ello, a su vez, provoca la secuencia de hiperplasia, displasia y carcinomas *in situ* del urotelio, siendo la morfología y progresión de estas lesiones proliferativas modificadas por los PUFAs de la dieta (62, 63).

Por otra parte, la infección por esquistosoma - enfermedad parasitaria también conocida como *bilharzia* - es una causa de TVU, en especial de carcinoma de células escamosas (43). Esta patología tiene alta prevalencia en países del norte de África – Egipto - y Asia pero, en la actualidad, está prácticamente ausente en países de Sudamérica (6).

2.5.5. CONTAMINACIÓN DEL AGUA POTABLE: ARSÉNICO

Numerosos estudios epidemiológicos han encontrado que el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga se incrementa en poblaciones expuestas a altos niveles de arsénico en el agua de bebida (6). Estas investigaciones se han realizado en Argentina, Chile, Taiwán y Bangladesh, donde hay vastas regiones en las cuales el agua de consumo contiene cantidades tóxicas de arsénico (60, 64, 65). El *hidroarsenicismo crónico regional endémico* (HACRE) puede ser incluido dentro del amplio espectro de las llamadas “enfermedades huérfanas” debido a que son pocos los esfuerzos que se han hecho a nivel mundial para investigarlas.

En los seres humanos el arsénico se comporta como un mutágeno cromosómico y también puede actuar sinérgicamente con otros mutágenos (6, 66). Investigadores del IARC han llegado a la conclusión que el arsénico en el agua de bebida es carcinogénico para los seres humanos y han establecido que el nivel de este elemento en agua potable no debe superar los 10 microgramos por litro, valores que son ampliamente superados en el sudeste de la provincia de Córdoba (43).

2.5.6. HÁBITOS ALIMENTARIOS

La alimentación puede influenciar el desarrollo de TVU debido a que las superficies del tracto urinario están expuestas continuamente a compuestos potencialmente cancerígenos que ingresan con los alimentos y cuyos metabolitos son excretados por vía urinaria (23, 60).

Diversos estudios epidemiológicos desarrollados en diferentes países han encontrado asociación entre la dieta y los TVU. En el marco del clásico concepto de iniciación, promoción, antipromoción y progresión (67), se ha observado que la ingesta habitual de frutas y verduras, (60,68-71), leche (6) y carnes blancas magras (72, 73) se asocia a una reducción en el riesgo de presentar la enfermedad. Por el contrario, se ha encontrado un incremento en el riesgo de desarrollar TVU por el consumo habitual de carnes asadas (70), fiambres y embutidos (74), frituras (75), infusiones (76, 77), bebidas alcohólicas (78) y endulzantes artificiales (79).

3. PATRONES ALIMENTARIOS Y TUMORES DE VÍAS URINARIAS

3.1. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE ALIMENTACIÓN Y CÁNCER

Para poder analizar correctamente la información que se dispone sobre un determinado fenómeno, resulta necesario conocer la metodología a través de la cual se arribó a esas conclusiones. Esto permite saber, entre otras cosas, qué partes de ese fenómeno no fueron abordadas, lo cual es particularmente importante a la hora de interpretar los resultados y de formular nuevas hipótesis.

Por esta razón, cabe hacer una breve recorrida por los enfoques metodológicos utilizados para estudiar la relación entre la alimentación y el cáncer que son pertinentes a esta tesis.

3.1.1. ESTUDIOS EXPERIMENTALES

En este tipo de estudios, el ambiente es controlado por el investigador. Esto constituye su mayor fortaleza. En consecuencia, los datos que se obtienen son relativamente exactos. Entre los tipos de investigaciones experimentales para estudiar la relación entre nutrición y los mecanismos que llevan al desarrollo del cáncer, los más utilizados son los siguientes:

- Estudios alimentarios en seres humanos;
- Estudios en modelos animales;
- Estudios *in Vitro* (6).

3.1.2. ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los estudios epidemiológicos describen y buscan explicar la distribución del proceso de salud-enfermedad en las poblaciones humanas. La metodología de estas investigaciones consiste, básicamente, en observar y comparar características relevantes para el desarrollo de una patología entre grupos de una población. La exposición es un factor o condición que puede incrementar o reducir el riesgo de presentar una enfermedad (6). En los estudios de alimentación y cáncer la exposición de interés es la dieta habitual.

Entre los tipos de estudio epidemiológicos se encuentran:

- Estudios descriptivos;
- Estudios ecológicos;
- Estudios de cohortes;
- Ensayos controlados aleatorios;
- Meta-análisis;
- Estudios de casos y controles: comparan la exposición previa de interés (por ejemplo: la dieta habitual 5 a 10 años antes de la recolección de los datos) entre sujetos que acaban de ser diagnosticados con un determinado tipo de cáncer – casos - y otros similares, pertenecientes a la misma población, pero que están sanos – controles -. El diseño metodológico de la presente Tesis responde a este tipo de estudio (6).

3.2. EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA RECIENTE

En Uruguay, un grupo calificado de investigadores caracterizó recientemente dos patrones alimentarios característicos de su población – *patrón occidental* y *patrón de las bebidas dulces* – vinculados a un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga. El primero de ellos incluye alto consumo de carnes rojas, huevo frito, papas y vino tinto. El segundo se caracteriza por la ingesta de grandes cantidades de café y té con azúcar (80). Estos parámetros serán empleados en la presente Tesis Doctoral.

En Francia, una investigación halló que el patrón alimentario típico de la región suroeste del país, consistente en una alta ingesta de carnes procesadas, paté de hígado, vino, y cantidades variables de frutas y verduras, estaba asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer en vejiga (81).

Puede afirmarse que aún no existe suficiente evidencia acerca del rol de los patrones alimentarios en la carcinogénesis de las vías urinarias y que el fenómeno aún no ha sido abordado con todas las metodologías disponibles, las cuales podrían arrojar conclusiones originales y de utilidad para la Salud Pública. Ello justifica su estudio en nuestro medio y motiva la presente investigación.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General

Establecer la relación entre el desarrollo de tumores de vías urinarias en Córdoba y el consumo de alimentos que configuran el patrón cultural de nuestra población.

4.2. Objetivos Específicos

- Caracterizar la población objeto de estudio según sexo, edad, estado nutricional, estrato social, tipo de actividad física, hábito de fumar, exposición ocupacional, antecedentes familiares de TVU, presencia o no de litiasis según historia clínica;
- Establecer las diferencias entre el patrón alimentario de los casos y los controles;
- Indagar la asociación entre consumo habitual de endulzantes artificiales y riesgo de tumores en las vías urinarias;
- Analizar la relación entre el consumo de alimentos que configuran el patrón cultural de la población y el riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias.

5. HIPÓTESIS

Existen diferencias entre los patrones alimentarios de casos y controles

- Existe asociación entre el riesgo de desarrollar TVU y el consumo de bebidas alcohólicas, en especial vino.
- El consumo habitual de carnes grasas y mate incrementa el riesgo de desarrollar TVU.
- El uso habitual de endulzantes artificiales aumenta el riesgo de presentar TVU.
- El consumo habitual de lácteos, verduras, frutas y aceites vegetales reduce el riesgo de desarrollar TVU.

CAPÍTULO II: MATERIALES Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Esta investigación responde al diseño de *Casos y Controles*. Este tipo de estudio se encuentra entre los estudios epidemiológicos observacionales. En la actualidad, este enfoque de caso-control constituye una de las formas más importantes, si no dominante, de investigación analítica en epidemiología, en especial en el campo de la Epidemiología Oncológica (82).

En las investigaciones de caso-control se construyen dos grupos:

- *casos*: grupo de sujetos que *presentan* la enfermedad;
- *controles*: conjunto de sujetos que *no presentan* la enfermedad.

Ambos grupos son comparados en función de su exposición a el/los factor/es de riesgo a los fines de evaluar la hipótesis de que ese/esos factor/es de riesgo tiene un rol en el desarrollo de la patología (83). En el campo de la Epidemiología Nutricional, la exposición de interés fundamental es la alimentación.

Los estudios de tipo caso-control son retrospectivos ya que los sujetos pertenecientes a ambos grupos son analizados en función de la presencia de determinados factores de riesgo en el pasado (84). En la presente investigación, se trató de la alimentación habitual que consumían los entrevistados 5 o más años antes de la recolección de los datos (85).

2. POBLACIÓN ESTUDIADA

Este estudio se llevó a cabo con pacientes de diez hospitales generales y clínicas de la ciudad de Córdoba, a saber : Hospital Nacional de Clínicas, Hospital Córdoba, Nuevo Hospital San Roque, Hospital Privado, Clínica Reina Fabiola, Hospital Italiano, Hospital Aeronáutico, Hospital Militar, Clínica Sucre y Clínica Romagosa. En total, se entrevistaron 502 sujetos. La proporción de controles respecto de los casos fue 2:1, estrategia metodológica que permite aumentar la potencia estadística (82).

Al momento de identificar los casos de TVU, la provincia de Córdoba aún no contaba con un registro de incidencia de cáncer sistematizado y confiable. En consecuencia, los casos se obtuvieron de los registros de las instituciones de salud durante cada año del estudio.

2.1. CASOS

Se entrevistaron 168 casos incidentes de TVU entre 2004 y 2008. Para su identificación se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Tener residencia habitual en la provincia de Córdoba;
- Poseer confirmación por diagnóstico histopatológico de algunas de los siguientes tumores uroteliales (43) en cálices renales, pelvis renales, uréteres, vejiga o uretra:
 - Carcinoma urotelial infiltrante o invasor: con diferenciación escamosa; con diferenciación glandular; con diferenciación trofoblástica; anidado; microcístico; micropapilar; tipo linfoepitelioma; tipo linfoma; plasmocitoide; sarcomatoide; de células gigantes; indiferenciado;
 - Neoplasias uroteliales no invasivas: carcinoma urotelial *in situ*; carcinoma urotelial papilar de alto grado; carcinoma urotelial papilar de bajo grado; neoplasia urotelial papilar de bajo grado con bajo potencial de malignidad; papiloma urotelial; papiloma urotelial invertido;
- Dar su conformidad para participar en la investigación según los recaudos bioéticos correspondientes (86).

2.2. CONTROLES

En el mismo período de tiempo se entrevistaron 334 controles que reunían las siguientes características:

- Tener residencia habitual en la provincia de Córdoba;
- Ser pacientes atendidos en las mismas instituciones y periodo de tiempo que los casos;
- Tener sexo y edad (+/- 5 años) similares a los casos;
- No presentar ninguna de las siguientes patologías o signos: diabetes, pólipos intestinales, enfermedades hepáticas, gota, cálculos en vesícula biliar y/u otros problemas de vesícula, tumores benignos, tumores malignos ó cáncer, úlcera estomacal y/o duodenal, hiperlipidemia, enfermedad de Chagas, hipertensión crónica, insuficiencia renal crónica, lastimaduras crónicas que no curan, cistitis, litiasis;

- No haber seguido una alimentación especial por ningún motivo (costumbres, creencias religiosas, enfermedades);
- Dar su conformidad para participar en la investigación según los recaudos bioéticos correspondientes (86).

3. VARIABLES

3.1. VARIABLE EXPLICATIVA

Patrón Alimentario: conjunto de productos alimentarios – alimentos, bebidas o comidas - que un individuo o una población consumen de manera habitual, sea varias veces por día, por semana o por mes, dependiendo del tipo de alimento (13, 14).

En la presente investigación, esta variable se estudió a través de cuatro dimensiones o variables intermedias:

3.1.1. Tipo de alimentos consumidos habitualmente, expresados en gramos promedio diarios. A los fines del posterior procesamiento estadístico, los alimentos se agruparon tomando como referencia publicaciones previas (87-93):

- **PASTAS, PANES Y CEREALES:** Productos elaborados con harinas refinadas o integrales: pastas, pan con o sin grasa, criollos, galletitas, tortas, facturas; arroz; avena; harina de maíz;
- **PAPAS:** fritas y cocidas por calor húmedo;
- **VERDURAS Y LEGUMBRES:** verduras de diferente tipo, crudas y cocidas; porotos, lentejas, garbanzos, arvejas secas y soja;
- **FRUTAS:** frescas y en conserva;
- **LÁCTEOS:** leches entera y descremada, yogures entero y descremado, quesos;
- **CARNES MAGRAS:** cortes magros de vaca (lomo, nalga, entre otros) ave sin piel y pescado;
- **CARNES GRASAS:** cortes grasos de vaca (asado de tira, caracú, entre otros), cerdo y ave con piel;

- FIAMBRES, EMBUTIDOS Y VISCERAS: bondiola, mortadela, salchichas, chorizos, panceta, salame, jamón crudo, jamón cocido-paleta, molleja, chinchulín, lengua, sesos;
- HUEVO: entero frito o cocido por calor húmedo, yema, clara;
- GRASAS ANIMALES: manteca, crema, grasas de cerdo y vaca;
- ACEITES VEGETALES Y FRUTAS SECAS: aceites de girasol, oliva, soja, maíz, uva y mezcla, margarina, mayonesa; maní, nueces y almendras;
- ALIMENTOS Y BEBIDAS DULCES: azúcar, mermeladas, golosinas, helados, postres y bebidas azucaradas sin alcohol (jugos para diluir, gaseosas y amargo serrano);
- INFUSIONES: té, mate, café, mate cocido;
- BEBIDAS ALCOHÓLICAS: vinos tinto y blanco, cerveza, ginebra, aperitivos, *grappa*, *whisky*, bebidas espirituosas;
- ENDULZANTES ARTIFICIALES: sacarina sódica o cálcica, ciclamato de sodio o calcio, aspartame, acesulfame-K.

3.1.2. Métodos de preparación de los alimentos (87-91, 94, 95):

- Cocción por calor húmedo: hervido, estofado, vapor;
- Cocción por calor seco: plancha, parrilla, horno, fritura;

3.1.3. Frecuencia de consumo: los alimentos se clasificaron según la frecuencia de consumo de una porción estándar en las siguientes categorías (87-91, 94, 95):

- Consumo ocasional: menos de 1 vez a la semana;
- Consumo semanal: 1 a 4, 5 ó 6 veces por semana, dependiendo de las recomendaciones acerca del consumo de ese alimento;
- Consumo diario: según el tipo de alimentos se utilizaron algunas o todas estas categorías:
 - 1 a 2 veces diarias;
 - 2 a 3 veces diarias;
 - 3 a 4 veces diarias;
 - 4 o más veces diarias;

3.1.4. Fraccionamiento de los alimentos: Según los tiempos de comida (desayuno, almuerzo, merienda, cena, colaciones) consumidas diariamente por los sujetos (87-91, 94, 95), se establecieron dos categorías:

- ≤ 3 comidas por día;
- 4 o más comidas por día.

3.2. VARIABLE RESPUESTA

Presencia o ausencia de **Tumores** primarios en las **Vías Urinarias** con confirmación anatómo-patológica.

3.3. COVARIABLES

3.3.1. Sexo: sexualidad biológica del individuo:

- Femenino
- Masculino

3.3.2. Edad: tiempo de vida de una persona expresado en años. Para el análisis y presentación de resultados, considerando el rango de edad de los sujetos estudiados y las etapas etarias de incidencia de los TVU (52), se establecieron los siguientes intervalos:

- menores de 55 años
- 55-65 años
- mayores de 65 años

3.3.3. Estado Nutricional: se estimó a través del Índice de Quetelet o de Masa Corporal – $IMC = \text{peso actual} / \text{talla}^2$ -. Sobre la base de la clasificación de Garrow, se establecieron tres categorías (87- 90, 96):

- Normal: $IMC < 24,9$
- Sobrepeso: $IMC 25-29,9$
- Obesidad: $IMC \geq 30$

3.3.4. Estrato social: niveles a los que pertenecen los individuos con relación a la situación ocupacional y el nivel educativo de los jefes de hogar. A través de la combinación de las mencionadas variables (97), se construyeron tres categorías que ya han sido utilizadas en publicaciones previas (87-90):

- Alto / Medio alto
- Medio
- Bajo / Carenciado

3.3.5. Actividad física: De acuerdo con la intensidad de la actividad física realizada, se establecieron tres categorías (89, 90, 95):

- Liviana: actividades que se realizan sentado o de pie con poco movimiento. Ej.: trabajo de oficina, estudiar, leer, cocinar;
- Moderada: actividades que se realizan de pie y con mayor movimiento. Ej.: limpiar la casa, caminar, bailar, atender una huerta o jardín;
- Intensa: actividades que se realizan de pie, con mucho movimiento y que requieren un importante esfuerzo. Ej.: correr, levantar y transportar objetos pesados, practicar deportes como fútbol, voleibol, boxeo, natación, entre otros.

3.3.6. Hábito de Fumar: En función de la presencia o no de este hábito, los sujetos se clasificaron en:

- Fumadores: fumaban al momento de la entrevista o habían fumado en el pasado
- No fumadores: nunca habían fumado

3.3.7. Exposición ocupacional: En función de la misma se establecieron dos categorías (6, 60):

- Con exposición ocupacional: sujetos cuya ocupación habitual implicaba la exposición a 2-naftilamina y a hidrocarburos aromáticos policíclicos, como por ejemplo: obreros de fábricas de aviones, automóviles y/o autopartes, pinturas, plásticos, productos químicos, cueros, textiles y calzado;
- Sin exposición ocupacional.

4. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

4.1. ENCUESTA ALIMENTARIA

Se realizaron encuestas individuales a cada caso y control que participó del estudio. Las mismas fueron realizadas por la autora y colaboradores capacitados y supervisados.

Los sujetos se entrevistaron con el método de frecuencia cuali-cuantitativa del consumo habitual de alimentos de los 5 años previos. La encuesta fue diseñada y validada especialmente para este tipo de investigación (95). Para facilitar la cuantificación del consumo alimentario por parte de los entrevistados se establecieron tres porciones de referencia - grande, mediana, pequeña - y se utilizó un Atlas Fotográfico que también se encuentra ya validado para nuestra población (91, 94). Así, el cuestionario consta de dos secciones. En la primera se registraron los datos sociodemográficos, tales como sexo, edad, ocupación, grado de escolaridad, el diagnóstico médico y las variables antropométricas peso y talla, todos ellos referidos por el sujeto. Los datos antropométricos y de diagnóstico se corroboraron mediante consulta de las respectivas historias clínicas. En esta sección también se indagó acerca del consumo de endulzantes artificiales y el número de comidas realizadas diariamente por el entrevistado.

La segunda sección del cuestionario constituye la encuesta alimentaria propiamente dicha. En ella se consigna la frecuencia diaria, semanal o mensual de la porción estándar seleccionada - grande, mediana o pequeña - de los diferentes alimentos distribuidos en los siguientes grupos: lácteos, huevos, carnes, frutas, verduras, legumbres, productos de panadería, granos integrales y no integrales, pastas, grasas y aceites, infusiones, dulces y golosinas, y bebidas con y sin alcohol.

4.2. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

La información obtenida mediante la encuesta se codificó e ingresó en los programas *Epi-Info v.5.* de la OMS (98) y *Nutrio v.2.* Este último diseñado por el grupo de investigación al cual pertenece la autora (99). El *Nutrio v.2* calcula el promedio de consumo diario de los alimentos en gramos o centímetros cúbicos, teniendo en cuenta la estacionalidad de verduras y frutas, la frecuencia de consumo y el tamaño de la porción

estándar del Atlas de Alimentos, y también el IMC a partir del peso y la talla de los entrevistados.

Los datos fueron procesados con los dos tipos de *software* mencionados, realizando un exhaustivo control de calidad y consistencia comparativa de los mismos.

5. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Para la presentación de los resultados concernientes a las características socio-demográficas y a los consumos alimentarios de la población estudiada se utilizaron tablas de frecuencia.

Se emplearon, además, medidas de tendencia central y de dispersión, a saber:

- *Media aritmética o promedio y desviación estándar*: para calcular los gramos diarios promedio de cada alimento consumido por el grupo estudiado y su dispersión en torno a este valor central;
- *Moda*: es el valor de variable que más se repite y, en este trabajo, se utilizó para determinar el tamaño de porción elegido con mayor frecuencia para cada alimento y grupo alimentario (100).

5.1.1 ANÁLISIS DEL PATRÓN ALIMENTARIO

Hasta hace aproximadamente una década, las investigaciones epidemiológicas analizaban componentes aislados de la dieta en relación al riesgo de desarrollar distintos tipos de cáncer. En consecuencia, se obtenían explicaciones parciales y, en ocasiones, descontextualizadas, acerca de la asociación entre el cáncer y alimentación. Recientemente, han comenzado a aplicarse metodologías estadísticas que permiten el análisis global de la dieta en relación al riesgo de desarrollar la enfermedad. Es así que empieza a ser empleado el concepto de *patrón alimentario* en asociación al cáncer (92, 101).

El método que más se ha utilizado en este sentido es el *análisis factorial*. Se trata de una técnica multivariada exploratoria-descriptiva que permite describir un gran número de variables alimentarias mediante el menor número de factores o componentes principales. De esta manera, los datos acerca de todos los alimentos que componen la dieta habitual de los

sujetos encuestados se reducen a un número mucho menor de factores que permiten identificar grupos de individuos con patrones alimentarios similares (102). Una de las limitaciones de esta técnica es que solo puede utilizarse para analizar variables cuantitativas que, en el caso de estos estudios, expresan el consumo de alimentos en promedio de gramos/día. Los resultados obtenidos de esta manera a menudo dificultan su interpretación y la elaboración de recomendaciones alimentarias para la población.

Otra técnica multivariada que permite identificar patrones a partir de datos multidimensionales, como los componentes de la alimentación habitual, es el *análisis de correspondencia múltiple* (ACM) que, además, se utiliza desde hace tiempo en Ciencias Sociales para descubrir interrelaciones entre variables de interés. Este método estadístico permite trabajar con variables de tipo cualitativo, como la frecuencia de consumo de los alimentos (103).

El ACM pone de manifiesto gráficamente las relaciones de dependencia existentes entre las diversas modalidades de dos o más variables categóricas describiendo proximidades que permiten identificar categorías posibles de asociación. La representación gráfica ulterior de los resultados y su apariencia morfológica facilita la interpretación de los mismos (102-104). En el campo de la Nutrición, resulta de gran utilidad para identificar patrones alimentarios. Esto permite elaborar conclusiones y recomendaciones más accesibles a la población general, constituyéndose en una importante herramienta educativa.

En el presente trabajo de investigación, los patrones alimentarios se construyeron mediante el ACM. En el análisis se incluyeron los grupos de alimentos enumerados previamente, a los cuales se agregaron el fraccionamiento diario de las comidas y otras variables epidemiológicamente relevantes: salud (casos de TVU / controles sanos), sexo, edad, estado nutricional, hábito de fumar, nivel socio-económico, actividad física y exposición ocupacional.

A los fines de la realización del análisis exploratorio mediante ACM, los grupos de alimentos fueron considerados según su frecuencia de consumo, constituyendo cada una de estas últimas una modalidad independiente en el análisis.

Todas las modalidades de las variables de interés se representaron en ejes de coordenadas. El estudio de su localización espacial en distintos ejes permitió identificar posibles modalidades de asociación.

Como parte del análisis, se calcularon coordenadas y valores del Test de Scores Z y se seleccionaron aquellas modalidades cuyos valores absolutos superaban 1.96, criterio establecido para clasificar a la modalidad como influyente para separarse en grupos distintos en torno a los factores (103).

Cabe aclarar que, aunque el patrón alimentario se obtuvo a partir de la frecuencia de consumo, se calcularon los gramos diarios promedio de la ingesta de cada alimento y el tamaño de la porción por grupo de alimentos, a los fines de facilitar la interpretación de los resultados obtenidos.

5.2. ANÁLISIS DEL RIESGO:

A los fines de identificar asociaciones significativas entre las diferentes variables estudiadas y los TVU, y así confirmar o rechazar las asociaciones encontradas mediante el ACM y poder interpretar con mayor seguridad los resultados, se realizó el análisis de riesgo.

El indicador utilizado fue el *odds ratio*, también llamado *razón de oportunidades*, *razón de productos cruzados*, *razón de disparidad* u *OR*, el cual estima o calcula en forma aproximada el riesgo relativo. La fórmula para determinar el *OR* es la siguiente:

$$OR = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

El numerador contiene los valores congruentes ya que es de esperar que la persona con el daño haya estado expuesta al factor [a] y las que no presentaron el daño no tuvieron exposición [d]; mientras que en el denominador figuran los valores incongruentes ya que no es de esperar que las personas sin daño estuvieran expuestas al factor [b] y que otras con el daño no tuvieran exposición al factor [c]. Entonces, el resultado del *OR* expresa la chance que tiene un individuo que estuvo expuesto al factor de riesgo de sufrir el daño respecto de otro que no estuvo expuesto. Cuando el *OR* es igual a 1 se interpreta que no hay ni mayor ni menor riesgo; si es mayor a la unidad se dice que el riesgo está aumentado y si es menor a la unidad, que el riesgo está disminuido. Cuando la frecuencia del daño en la población es baja, el riesgo relativo verdadero y el riesgo relativo estimado (*odds ratio*) resultarán muy similares, como ocurre en muchos estudios epidemiológicos, entre ellos estudios sobre el cáncer (82).

Para evaluar el grado de aproximación que existe entre el valor observado del riesgo relativo estimado y su verdadero valor, descartando valores que resulten al azar, es conveniente calcular el intervalo de confianza (IC), que usualmente es del 95%, entre cuyos límites se halla el riesgo relativo estimado verdadero. Cuando en este intervalo no estuvo incluido el valor unidad – es decir, 1 -, se asumió, con el grado de seguridad que se fijó de antemano, que existía asociación estadísticamente significativa entre el factor de riesgo en estudio y el daño producido.

Además, para determinar si dicha asociación era fuerte, moderada o débil se tuvo en cuenta el siguiente criterio (105):

Fuerza y tipo de asociación		Valor del OR	Intervalo de confianza	Interpretación
Asociación fuerte	directa	> 2,0	No incluye el 1	Riesgo fuertemente incrementado
	inversa	< 0,5	No incluye el 1	Riesgo fuertemente disminuido
Asociación moderada	directa	1,5 – 2	No incluye el 1	Riesgo moderadamente incrementado
		> 2,0	Incluye el 1	
	inversa	0,5 – 0,75	No incluye el 1	Riesgo moderadamente disminuido
		< 0,5	Incluye el 1	
Asociación leve	directa	< 1,5	No incluye el 1	Riesgo levemente incrementado
		1,5 - 2	Incluye el 1	
	inversa	> 0,75	No incluye el 1	Riesgo levemente disminuido
		0,5 – 0,75	Incluye el 1	
No asociación		0,75 – 1,5	Incluye el 1	-

Para controlar el efecto de las potenciales variables de confusión (sexo, edad, estado nutricional, hábito de fumar, estrato social, actividad física y exposición ocupacional), el OR se calculó mediante Regresión Logística Múltiple (RLM) y se incluyeron dichas variables en el modelo ajustado. Para identificar tendencias estadísticamente significativas entre la población de casos y controles respecto a las variables estudiadas, se utilizó la prueba de *Chi Cuadrado* (82, 106). Esta metodología estadística ha sido utilizada en estudios previos del grupo de investigación al cual pertenece la autora (87-90, 107).

CAPÍTULO III: RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Las características socio-demográficas y relacionadas con el estilo de vida consideradas relevantes para esta investigación se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Distribución de la población estudiada según variables seleccionadas. Córdoba, 2009.

	CASOS N=168 (33%)	CONTROLES N=334 (67%)	TOTAL DE LA POBLACION N=502
Sexo			
Masculino	137 (81,5) ¶	208 (62,3)	345 (68,7)
Femenino	31 (18,5)	126 (37,7)	157 (31,3)
Edad			
<55 años	39 (23,2)	113 (33,8)	152 (30,2)
55 – 65 años	60 (35,7)	115 (34,4)	175 (34,9)
>65 años	69 (41,1) *	106 (31,7)	175 (34,9)
Estado Nutricional			
Normal	55 (32,7)	127 (38,0)	182 (36,3)
Sobrepeso	87 (51,8)	141 (42,2)	228 (45,4)
Obesidad	26 (15,5)	66 (19,8)	92 (18,3)
Estrato social			
Alto / Medio alto	50 (29,8)	87 (26,0)	137 (27,3)
Medio	62 (36,9)	92 (27,5)	154 (30,7)
Bajo / Carenciado	56 (33,3) *	155 (46,4)	211 (42)
Actividad física			
Liviana	118 (70,2)	230 (68,9)	348 (69,3)
Moderada	44 (26,2)	95 (28,4)	139 (27,7)
Intensa	6 (3,6)	9 (2,7)	15 (3)
Hábito de fumar			
No	125 (74,4)	258 (77,2)	383 (76,3)
Si	43 (25,6)	76 (22,8)	119 (23,7)
Exposición ocupacional			
No	123 (73,2)	282 (84,8) *	405 (80,7)
Si	45 (26,8)	52 (15,6)	97 (19,3)
Antecedentes familiares			
Familiares sin TVUs	166 (98,8)	328 (98,2)	494 (98,4)
Familiares con TVUs	2 (1,2)	5 (1,5)	7 (1,4)
Ns/nc	0	1 (0,3)	1 (0,2)
Antecedentes de litiasis			
No	153 (91)	329 (98,5)	482 (96)
Si	15 (9)	3 (0,9)	18 (3,6)
Ns/nc	0	2 (0,6)	2 (0,4)

¶ $p < 0,001$ * $p < 0,05$

Como puede observarse, y era de esperar, la mayoría de los casos fueron varones mayores de 55 años, con grado variable de sobrepeso u obesidad. El intervalo más alto de edad se asoció significativamente con la presencia de TVU. Si bien los casos muestran porcentajes más altos de tabaquismo, la diferencia no fue significativa respecto de los controles. Respecto a la actividad física, no hubo diferencias entre ambos grupos. Por su

parte, la exposición ocupacional fue significativamente menor entre los controles y fueron menos los casos que se ubicaron en el estrato social bajo/carenciado.

Tanto en casos como en controles hubo un escaso porcentaje con antecedentes familiares de TVU, sin diferencias significativas entre ellos. Por su parte, fue mayor el número de casos con historia previa de litiasis en vías urinarias aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas con los que no poseían este antecedente.

Tabla 2: Características de los TVU de los pacientes. Córdoba, 2009*.

	Varones N=137 (82%)	Mujeres N=31 (18%)	Totales N=168 (100%)
Tipo histológico de tumor			
Uroteliales	135 (98,5)	30 (96,8)	165 (98,2)
Escamosos	1 (0,7)	1 (3,2)	2 (1,2)
Adenocarcinomas	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,6)
Localización			
Vejiga	135 (98,5)	30 (96,8)	165 (98,2)
Pelvis o cálices renales	1 (0,7)	1 (3,2)	2 (1,2)
Uretra	1 (0,7)	0 (0)	1 (0,6)
Grado de invasión			
Superficiales o no invasores	58 (42,3)	17 (54,8)	75 (44,6)
Infiltrantes o invasores	79 (57,7)	14 (45,2)	93 (55,4)

* datos histopatológicos recabados de los Servicios de Patología de los nosocomios en los cuales se recolectaron los casos (ver Cap. II - Materiales y Métodos).

En la Tabla 2 se muestra la distribución de los casos según tipo histológico, localización y grado de invasión del tumor. En el grupo estudiado casi la totalidad de los tumores resultaron ser de tipo urotelial y se localizaron en vejiga, como era de esperar. Por otra parte, fueron más frecuentes los tumores infiltrantes (55%) que los superficiales (44%). Dado que la bibliografía indica que la variedad superficial representa el 70% de los TVU al momento del diagnóstico (108), cabe aclarar que en la presente Tesis trabajamos con los diagnósticos facilitados por los patólogos de las distintas instituciones participantes y que nuestros resultados fueron obtenidos a partir de esa información.

2. CONSUMO HABITUAL DE ALIMENTOS EN CANTIDADES DIARIAS PROMEDIADAS

Como se mencionara en el Capítulo II, para la cuantificación del consumo alimentario se utilizó un Atlas Fotográfico (91) que permitió a los entrevistados reconocer los volúmenes ingeridos de cada alimento en relación a tres porciones de referencia: grande, mediana y pequeña. Mediante el software *Nutrio v.2.*, que combina la frecuencia de consumo con el tamaño de la porción, se obtuvo el consumo promedio diario habitual de cada alimento, expresado en gramos o centímetros cúbicos (99). A continuación se presentan los

alimentos más utilizados dentro de cada grupo. Se indica también si hubo diferencias o variaciones entre casos y controles o con respecto a la media del grupo total.

Dentro del grupo de los **panes, pastas y cereales** los alimentos más consumidos son – en orden decreciente – pan francés (139 gr/día), pan criollo (56 gr/día), pastas (37 gr/día) y granos no integrales (20 gr/día de arroz, principalmente). La ingesta de los tres primeros es ligeramente mayor entre los casos.

Las **papas** se utilizan sobre todo cocidas mediante calor húmedo - hervido, estofado –o en el horno (55gr/día), en tanto una menor proporción se consume frita (16 gr/día). No se observan diferencias significativas entre los pacientes con TVU y sus controles.

Las **verduras** de mayor ingesta en esta población son los tomates crudos y cocidos (68 gr/día), la calabaza o calabacín (35 gr/día), la acelga (31 gr/día) y las zanahorias (21 gr/día) cocidas, y la lechuga cruda (20 gr/día). Ambos grupos de pacientes consumen cantidades similares de estos alimentos.

La **fruta** más consumida es la naranja (67 gr/día), seguida de la mandarina (48 gr/día), la manzana cruda (47 gr/día) y la banana (31 gr/día). La ingesta diaria promedio de los mencionados cítricos fue algo mayor entre los pacientes con TVU, en tanto con la manzana y la banana ocurre lo contrario.

Entre los **lácteos**, la leche entera (101 cc/día) es el alimento más utilizado, seguida por la leche descremada (46 cc/día), el queso mantecoso (22 gr/día) y el queso semiduro o de postre (15 gr/día). Se observó que los controles consumen un poco más de leche descremada que los casos, en tanto se da la situación inversa para la ingesta del queso mantecoso.

Respecto de las **carnes magras**, las más consumidas son la de vaca a la plancha – bife – (24 gr/día) o frita – milanesa – (14 gr/día) y el pollo estofado o hervido sin piel (10 gr/día), en ambos grupos.

Las **carnes grasas** más utilizadas son la de vaca a la plancha – costeleta – (25 gr/día), el asado de tira a la parrilla (25 gr/día), el pollo con piel a la parrilla 16 gr/día) y el puchero hervido con caracú (13 gr/día). Este último alimento, junto con la carne de vaca a la plancha, presenta un consumo algo mayor entre los casos, respecto de los controles y de la media del grupo total.

En cuanto a los **fiambres, vísceras y embutidos**, los más consumidos son el chorizo parrillero (8 gr/día), seguido del jamón cocido (7 gr/día) y la mortadela (5 gr/día). La ingesta de chorizo parrillero es algo mayor entre los casos (12 gr/día).

Los **huevos** se consumen principalmente enteros y cocidos por calor húmedo - huevo duro, poché, pasado por agua – (11 gr/día). El huevo frito se utiliza pero en menor cantidad (7 gr/día).

Entre las **grasas de origen animal**, todo el grupo consume principalmente manteca (8gr/día).

En el grupo de los **aceites vegetales**, la mayor ingesta se da para el aceite de girasol (6 gr/día) y la mayonesa (5 gr/día), siendo ambos consumos algo mayores entre los casos. El aceite de oliva ocupa el tercer lugar en el consumo (2 gr/día). La fruta seca que más se utiliza es el maní, aunque en cantidades muy bajas, rondando los 0,5 gr promedio por día.

Dentro del grupo de los **alimentos y bebidas dulces**, los más consumidos son las gaseosas (122 cc/día), los jugos concentrados (86 cc/día), el amargo serrano (40 cc/día), el azúcar (30 gr/día) y la mermelada 18 gr/día). Los casos de TVU utilizan también cantidades algo mayores de amargo serrano que los controles. Estos últimos, por su parte, consumen más jugos artificiales y gaseosas que los sujetos con TVU.

La **infusión** más utilizada en nuestra población es el mate en bombilla (448 cc/día), seguida del té (91 cc/día). Los casos utilizan más mate que los controles y éstos más té que aquellos.

El vino (preferentemente tinto) es la **bebida con alcohol** más ingerida (159 cc/día), seguido de la cerveza (21 cc/día). Se observa que los controles consumen más vino que los casos de TVU.

3. ANÁLISIS DE LOS PATRONES ALIMENTARIOS

Como ya fuera explicitado en el Capítulo II, el Patrón Alimentario se define y construye a partir de la frecuencia de consumo de los alimentos en individuos o comunidades (13, 14). Por ello, no resulta suficiente describir y analizar el consumo en términos de cantidades diarias, en gramos o centímetros cúbicos según de que alimento se trate. Consecuentemente, cada grupo alimentario fue clasificado según la frecuencia de consumo - una o más veces diarias, varias veces por semana o menos de una vez a la semana - de una porción estándar de referencia. Estos datos, junto con otras variables

relevantes relacionadas con el estilo de vida de casos y controles, se incluyeron en el análisis de correspondencia múltiple (ACM).

El análisis exploratorio mediante ACM permitió reconocer la existencia de grupos de modalidades de variables fuertemente relacionadas. Si bien se describieron 3 factores, se presenta el análisis del factor 1 que mostró asociaciones más evidentes y que explica la mayor parte de la variabilidad del modelo (Tabla 5). Es importante destacar que en la descripción de este factor los casos se ubicaron de manera opuesta a la de los controles, configurando patrones alimentarios diferentes.

Tabla 5: Caracterización del patrón alimentario y otros factores relacionados al estilo de vida de casos con TVU y sus controles: Descripción del factor 1 obtenido por ACM. Córdoba, 2009.

Modalidades de las variables	Val. test		Modalidades de las variables	Val. test
SAL=2 Casos de TVUs (enfermos)	-13.78	Z o n a c e n t r a	SAL=1 Controles (sanos)	13.78
CARM=1 Carnes magras (vaca magra, pescado y ave sin piel): consumo menor a 1 vez por semana.	-12.00		VYL=2 Vegetales (crudos y cocidos) y legumbres : consumo habitual de 1 a 2 veces por día.	6.87
PAPA=3 Papas : consumo habitual de 7 o más veces por semana (todos los días)	-10.51		PAPA=2 Papas : consumo habitual de 1 a 6 veces por semana	6.81
CARG=3 Carnes grasas (vaca grasa, cerdo y ave con piel): consumo habitual de 7 o más veces por semana (todos los días)	-10.44		CARM=2 Carnes magras (vaca magra, pescado y ave sin piel): consumo habitual de 1 a 6 veces por semana (no llega a ser diario)	6.65
INFU=3 Infusiones (mate, té, café): consumo habitual de más de 4 veces al día.	-8.24		CARG=2 Carnes grasas (vaca grasa, cerdo y ave con piel): consumo habitual de 1 a 6 veces por semana (no llega a ser diario)	6.57
GRVE=1 Aceites vegetales (aceites, mayonesa, margarina) y frutas secas (maní, nueces): hasta 6 veces por semana (no llega a diario)	-8.10		SEX=2 Mujeres	6.53
DUL=4 Alimentos y bebidas dulces (azúcar, mermeladas, gaseosas y jugos): consumo habitual de 3 o más veces al día.	-7.95		GRVE=2 Aceites vegetales (aceites, mayonesa, margarina) y frutas secas (maní, nueces, almendras): 1 a 2 veces al día.	6.40

3.1. CONSTRUCCIÓN DE LOS PATRONES ALIMENTARIOS DE CASOS Y DE CONTROLES

Al integrar la información descriptiva acerca de la frecuencia de consumo, el tamaño de cada porción, su equivalencia en gramos y en medidas caseras, y los alimentos más utilizados dentro de cada uno de los grupos fue posible construir con mayor nivel de detalle los patrones obtenidos mediante el ACM, con la ayuda de la gráfica de la figura 1.

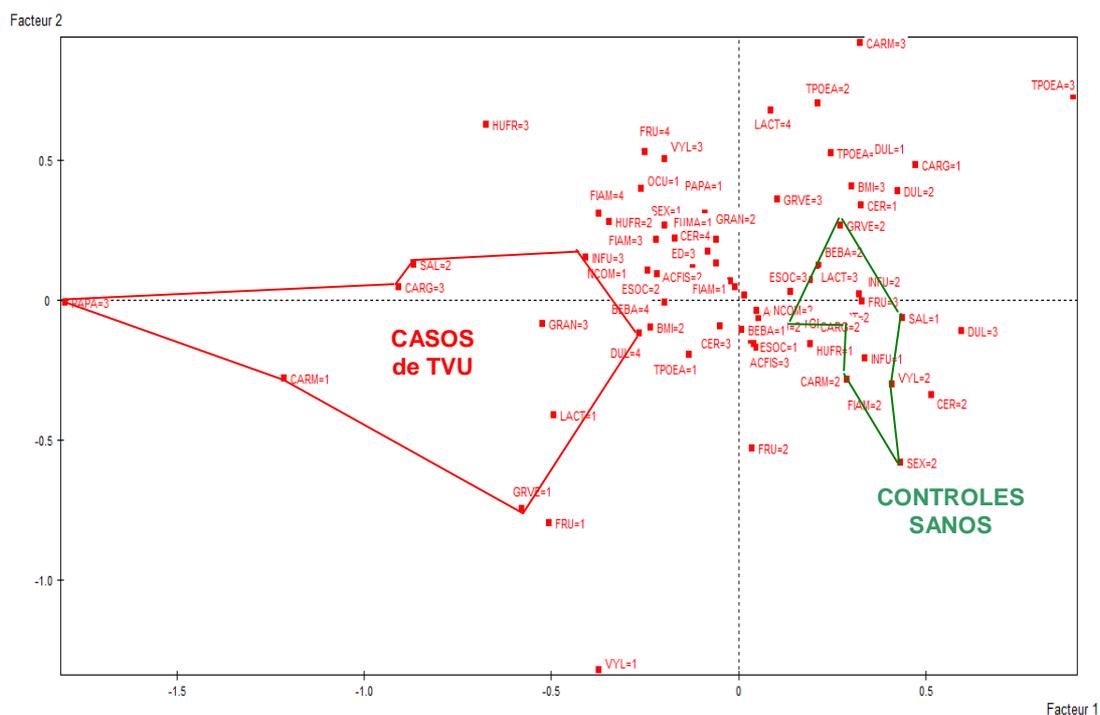


Figura 1: Representación biplot de la asociación entre casos con TVU y sus controles, variables que configuran los patrones alimentarios y otros factores relacionados al estilo de vida para el factor 1. Córdoba, 2009.

Los **casos con TVU** muestran un perfil o comportamiento alimentario que coincide con el denominado *patrón alimentario occidental* (92, 80, 109), el cual consiste en el consumo de:

- Porciones medianas de alimentos y bebidas dulces 3 o más veces al día: 15 g de azúcar (3 cucharaditas) o 45 g de mermelada (3 cucharadas) o 200 cc de gaseosa (1 vaso) en cada una de esas ocasiones, usualmente una porción en cada comida del día;
- Porciones medianas de infusiones 4 o más veces diarias: 60 cc de mate en bombilla (mate grande) cada vez o 200 cc de té (1 taza). Se trataría de sujetos que toman mate a lo largo de todo el día;
- Porciones medianas de carnes grasas en al menos una de las comidas principales - almuerzo y cena - de cada día: 190 g de cortes grasos de vaca a la plancha (una costeleta) o 130 g de asado de tira (2 ó 3 costillas) o 270 g de pollo con piel a la parrilla (dos presas pequeñas o una grande) o 190 g de puchero con caracú (un *ossobuco* grande);

- Porciones medianas de papas al menos una vez al día: 170 g de papas cocidas por calor húmedo (1 plato de papas hervidas o ½ plato de puré) o fritas, acompañando las carnes en una o ambas comidas principales;
- Porciones medianas de carnes magras algunas veces en la semana: 110 g de vaca magra la plancha (un bife) o 220 g de pollo sin piel hervido (un muslo grande) o 110 g de vaca magra frita (una milanesa) en algunas de las comidas principales de la semana.
- Porciones medianas de aceites vegetales varias veces por semana: 10 g de aceite de girasol (1 cucharada) o 30 g de mayonesa (1 cucharada) cada vez;

Por su parte, los **controles sanos** revelan preferencias en el consumo coincidentes con un *patrón alimentario prudente* (92, 80, 109) que incluye:

- Porciones medianas de vegetales 1 ó 2 veces al día: 140 g de tomate crudo o cocido (2 tomates perita pequeños o 1 tomate redondo mediano) o 300 g de calabaza o calabacín (tres rodajas o ½ plato de puré) o 180 g de acelga cocida (1 taza grande), en alguna o en las dos comidas principales del día;
- Porciones medianas de papas también varias veces por semana, a veces junto con, o en lugar de, otras verduras en las comidas principales;
- Porciones medianas de carnes magras y grasas varias veces por semana, alternando el uso de unas y otras;
- Porciones medianas de aceites vegetales 1 ó 2 veces por día: 10 g de aceite de girasol (1 cucharada) o 30 g de mayonesa (1 cucharada), usualmente acompañando carnes o verduras en las comidas principales.

4. ANÁLISIS DEL RIESGO

4.1. ANÁLISIS POR GRUPO DE ALIMENTOS

Como ya fuera expuesto en el Capítulo II, el enfoque de riesgo permite identificar asociaciones estadísticamente significativas entre el consumo de alimentos y el riesgo de desarrollar TVU.

En esta sección se presenta seguidamente el análisis de riesgo, según la frecuencia de consumo, para cada uno de los grupos de alimentos de manera independiente. Esta

primera aproximación a la problemática en estudio se realizó antes de poder analizar todo el conjunto del patrón alimentario con el número total de casos y controles. En efecto, estos análisis parciales fueron presentados, en su mayor parte, en las sucesivas reuniones llevadas a cabo con la Comisión Asesora durante el período de desarrollo de la presente tesis, lo cual permitió realizar ajustes sucesivos y el adecuado afinamiento del procedimiento. En esta versión final, se presentan cada uno de estos análisis recalculados para el total de casos (n=168) y controles (n=334) alcanzado al finalizar la recolección de datos. La única excepción la constituye el análisis realizado para el consumo de endulzantes artificiales, que incluyó 197 casos y 397 controles, cuyos resultados han sido publicados (110).

En las tablas que se muestran a continuación se consignan las distintas frecuencias de consumo de cada grupo de alimentos según casos de TVU y sus controles, el OR (riesgo estimado) crudo y el OR ajustado por las variables de confusión que se indican al pie de tabla, y los intervalos de confianza (IC) al 95%. Se resaltan en negrita los valores que indican asociación entre la enfermedad y el grupo alimentario.

Tabla 6.1: Consumo habitual de panes, pastas y cereales y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez /día *	11	3,3	7	4,2	1	1
1 a 2 veces/día	31	9,3	12	7,1	0,60 (0,19-1,93)	0,50 (0,14-1,71)
2 a 4 veces/día	167	50	86	51,2	0,80 (0,30-2,16)	0,57 (0,20-1,62)
Más de 4 veces /día	125	37,4	63	37,5	0,79 (0,29-2,14)	0,57 (0,20-1,63)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

El consumo habitual de una o más veces diarias de panes, pastas y cereales reduce levemente el riesgo de desarrollar TVU en nuestra población, al ajustarse por las variables indicadas al pie de tabla.

En la tabla 6.2 puede observarse que la ingesta diaria habitual de papas incrementa fuertemente el riesgo de desarrollar TVU. Sin embargo, resulta interesante que, cuando este consumo es solo de algunas veces a la semana, el riesgo se reduce levemente.

Tabla 6.2: Consumo habitual de papas y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez/semana*	58	17,4	33	19,6	1	1
1 a 6 veces/semana	268	80,2	111	66,1	0,72 (0,44-1,17)	0,72 (0,43-1,20)
1 o más veces/día	8	2,4	24	14,3	5,27 (2,12-3,05)	5,87 (2,26-5,28)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

El consumo una a dos veces por día de verduras y legumbres, reduce moderadamente el riesgo de presentar la enfermedad, como se observa en la tabla 6.3. Al ajustar por las variables de confusión este efecto protector pasa a ser fuerte, es decir, alcanza el mayor grado de asociación inversa significativa.

Tabla 6.3: Consumo habitual de verduras y legumbres y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 6 veces/semana*	37	11,1	22	13,1	1	1
1 a 2 veces/día	138	41,3	42	25	0,51 (0,27-0,96)	0,47 (0,24-0,92)
2 o más veces/día	159	47,6	104	61,9	1,10 (0,61-1,97)	0,97 (0,52-1,80)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

La ingesta habitual de frutas disminuye el riesgo de TVU. Cuando el consumo es de una a dos veces al día disminuye fuertemente la chance de desarrollar TVU, lo cual se acentúa aún más luego del ajuste mostrando un claro efecto protector (Tabla 6.4).

Tabla 6.4: Consumo habitual de frutas y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 1 vez/semana*	20	6,0	16	9,5	1	1
2 a 6 veces/semana	79	23,7	39	23,2	0,61 (0,28-1,32)	0,54 (0,24-1,22)
1 a 2 veces/día	129	38,6	45	26,8	0,43 (0,20-0,91)	0,37 (0,17-0,82)
2 o más veces/día	106	31,7	68	40,5	0,80 (0,38-1,65)	0,69 (0,32-1,48)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

De acuerdo a lo expuesto en la tabla 6.5, una ingesta de alimentos lácteos de una a dos veces diarias reduce levemente el riesgo de desarrollar la patología en estudio.

Tabla 6.5: Consumo habitual de lácteos y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 6 veces/semana*	87	26,0	50	29,8	1	1
1 a 2 veces/día	99	29,6	43	25,6	0,75 (0,45-1,24)	0,74 (0,44-1,27)
2 a 3 veces/día	97	29,0	46	27,4	0,82 (0,50-1,32)	0,84 (0,50-1,42)
3 o más veces al día	51	15,3	29	17,3	0,98 (0,55-1,75)	1,07 (0,58-1,96)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

Tanto en el cálculo del OR crudo como en el ajustado, el consumo semanal y diario de carnes magras muestra un fuerte efecto protector para el desarrollo de TVU (Tabla 6.6). Es importante destacar que dentro de este grupo se encuentran los cortes magros de vaca, las aves sin piel y los pescados.

Tabla 6.6: Consumo habitual de carnes magras y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez/semana*	36	10,8	46	27,4	1	1
1 a 6 veces/semana	238	71,3	93	55,4	0,30 (0,18-0,50)	0,30 (0,18-0,51)
1 o más veces/día	60	18,0	29	17,3	0,37 (0,20-0,70)	0,34 (0,17-0,66)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

Al analizar el grupo de las carnes grasas, que incluye los cortes grasos de vaca, las aves con piel y el cerdo, surge que la ingesta diaria de estos alimentos aumenta en forma leve el riesgo de TVU (Tabla 6.7).

Tabla 6.7: Consumo habitual de carnes grasas y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez/semana*	41	12,3	15	8,9	1	1
1 a 6 veces/semana	233	69,8	108	64,3	1,26 (0,67-2,38)	1,24 (0,64-2,43)
1 o más veces/día	60	18,0	45	26,8	2,05 (1,01-4,15)	1,99 (0,95-4,18)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

En la tabla 6.8 puede observarse que el análisis de riesgo no halló asociaciones entre el consumo habitual de fiambres, vísceras y embutidos y el riesgo de desarrollar TVU.

Tabla 6.8: Consumo habitual de fiambres, vísceras y embutidos y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez/semana*	103	30,8	52	31,0	1	1
1 a 3 veces/semana	126	37,7	53	31,5	0,83 (0,52-1,32)	0,83 (0,51-1,36)
4 a 6 veces/semana	54	16,2	29	17,3	1,06 (0,60-1,86)	1,00 (0,55-1,81)
1 o más veces/día	51	15,3	34	20,2	1,32 (0,76-2,28)	1,34 (0,75-2,39)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

Cuando la ingesta de huevo supera a las recomendaciones de las Guías Alimentarias (93), es decir que es mayor a tres unidades semanales, el riesgo de desarrollar la enfermedad se incrementa levemente. Esta asociación se mantiene aún luego de realizado el ajuste, según los resultados de la tabla 6.9.

Tabla 6.9: Consumo habitual de huevo y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia semanal de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez*	227	68,0	105	62,5	1	1
1 a 3 veces	99	29,6	56	33,3	1,22 (0,81-1,82)	1,17 (0,76-1,80)
4 o más veces	8	2,4	7	4,2	1,89 (0,66-5,35)	1,63 (0,54-4,90)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

Tabla 6.10: Consumo habitual de grasas de origen animal y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia semanal de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez/semana*	196	58,7	91	54,2	1	1
1 a 6 veces/semana	93	27,8	44	26,2	1,01 (0,65-1,57)	0,91 (0,58-1,45)
1 o más veces/día	45	13,5	33	19,6	1,57 (0,94-2,63)	1,48 (0,86-2,55)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

En la tabla 6.10 se muestra que el consumo diario de grasas de origen animal (principalmente manteca y crema de leche) incrementaría levemente el riesgo de TVU.

No obstante, este efecto promotor desaparece tras el ajuste por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente.

Tabla 6.11: Consumo habitual de aceites vegetales y frutas secas y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia semanal de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 6 veces/semana*	69	20,7	72	42,9	1	1
1 a 2 veces/día	195	58,4	70	41,7	0,34 (0,22-0,52)	0,34 (0,21-0,54)
Más de 2 veces/día	70	21,0	26	15,5	0,35 (0,20-0,62)	0,32 (0,18-0,59)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

Los aceites vegetales (girasol, oliva y mezcla, y el principal derivado, la mayonesa), consumidos diariamente, reducen fuertemente el riesgo de desarrollar la patología. Esta asociación se mantiene luego del ajuste y es algo más acentuada para ingestas mayores a dos veces diarias, conforme lo expuesto en la tabla 6.11.

Tabla 6.12: Consumo habitual de alimentos y bebidas dulces y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 6 veces/semana*	33	9,9	13	7,7	1	1
1 a 2 veces/día	46	13,8	10	6,0	0,55 (0,21-1,40)	0,50 (0,19-1,33)
2 a 3 veces/día	58	17,4	19	11,3	0,83 (0,36-1,89)	0,88 (0,37-2,09)
3 o más veces al día	197	59,0	126	75,0	1,62 (0,82-3,20)	1,74 (0,85-3,58)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

Según lo consignado en la tabla 6.12, la ingesta habitual entre una y dos veces diarias de alimentos y bebidas dulces reduce en forma leve el riesgo de TVU. Sin embargo, es importante resaltar que, cuando el consumo es de tres veces o más en el día, el riesgo se incrementa levemente. Es decir que el hábito de consumir estos alimentos una o dos veces por día tiende a reducir el riesgo, pero superadas las tres veces diarias podría constituir una costumbre perjudicial.

Tabla 6.13: Consumo habitual de infusiones y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia semanal de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 2 veces/día*	133	39,8	42	25,0	1	1
2 a 4 veces/día	79	23,7	23	13,7	0,92 (0,51-1,64)	0,96 (0,52-1,76)
Más de 4 veces/día	122	36,5	10	61,3	2,67 (1,73-4,12)	3,07 (1,93-4,88)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

La utilización de infusiones más de cuatro veces al día aumenta fuertemente el riesgo de desarrollar la enfermedad y, como se observa en la tabla 6.13, resulta interesante que el efecto se acentúe luego de realizado el ajuste.

Tabla 6.14: Consumo habitual de bebidas alcohólicas y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Menos de 1 vez/semana*	115	34,4	61	36,3	1	1
1 a 6 veces/semana	93	27,8	26	15,5	0,52 (0,30-0,89)	0,51 (0,29-0,90)
1 a 2 veces/día	54	16,2	26	15,5	0,90 (0,51-1,59)	0,85 (0,47-1,54)
Más de 2 veces/día	72	21,6	55	32,7	1,44 (0,90-2,30)	1,62 (0,98-2,67)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

En la tabla 6.14 se muestra que un consumo semanal, es decir moderado, de bebidas alcohólicas (principalmente vino tinto) reduce fuertemente el riesgo de presentar TVU. Los resultados son similares antes y luego del ajuste. Sin embargo, cuando ese consumo es mayor a dos veces diarias, se invierte la situación y el riesgo se ve levemente incrementado al ajustar por las variables de confusión.

Tabla 6.15: Consumo habitual de endulzantes artificiales y riesgo de TVU. Córdoba, 2008^a.

Frecuencia semanal de consumo	CONTROLES (n=397)		CASOS (n=197)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Nunca consumieron*	310	78,1	146	74,1	1	1
Durante 1 a 9 años	55	13,8	21	10,7	0,85 (0,49-1,46)	1,10 (0,61-2,00)
Durante 10 o más años	32	8,1	30	15,2	2,00 (1,17-3,42)	2,18 (1,22-3,89)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social y duración en años del hábito de fumar.

Como se ilustra, el consumo habitual de endulzantes artificiales por un período de diez o más años aumenta fuertemente el riesgo de TVU.

Tabla 6.16: Fraccionamiento diario de las comidas y riesgo de TVU. Córdoba, 2009.

Frecuencia habitual de consumo	CONTROLES (n=334)		CASOS (n=168)		OR ₁ (IC 95%)	OR ₂ (IC 95%)
	N	%	N	%		
Hasta 3 comidas/día*	72	21,6	46	27,4	1	1
4 o más comidas/día	262	78,4	122	72,6	0,72 (0,47-1,11)	0,66 (0,42-1,05)

* nivel de referencia para el cálculo del riesgo.

1 OR crudo. 2 OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente

En la tabla 6.16 se observa que el fraccionamiento de los alimentos en cuatro o más comidas diarias reduce de manera leve el riesgo de desarrollar TVU.

4.2. ANÁLISIS DEL PATRÓN ALIMENTARIO

En el presente estudio, para el análisis del patrón de consumo, se calculó el OR en un modelo saturado de regresión logística múltiple (RLM). En el mismo se incorporaron todos los grupos de alimentos de forma simultánea, a diferencia de los análisis separados que se mostraron previamente. Por otra parte, para evitar interpretaciones sesgadas referidas al riesgo, en el modelo empleado se incluyeron también todas las variables de ajuste: edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente (Tabla 7). Este análisis permitió valorar la asociación entre la enfermedad y el patrón alimentario, considerando así todas las variables que pueden estar influenciando el desarrollo de la misma, de manera similar a lo que ocurre en la vida cotidiana de los sujetos.

Empleando el enfoque de RLM, se confirmaron varias de las asociaciones halladas con el ACM y se mantuvieron como válidas varias de las tendencias identificadas en los análisis de riesgo realizados con cada uno de los grupos de alimentos en forma independiente. Resulta interesante que también se pusieron de manifiesto otras que no se habían detectado previamente. De esta manera, se encontró una fuerte disminución en el riesgo de desarrollar TVU cuando el consumo de bebidas alcohólicas era prudente y el de carnes magras moderado, esto es, de hasta seis veces a la semana, junto con la ingesta diaria habitual de aceites vegetales. El consumo diario habitual de carnes magras y de panes, pastas y cereales se asoció a una reducción moderada en el riesgo de desarrollar TVU. También se pudo observar una leve disminución en el riesgo asociada a la ingesta de una vez al día de alimentos y bebidas dulces; panes, pastas y cereales más de una a dos

veces por día. El consumo de frutas desde varias veces a la semana hasta dos o más veces al día también mostró un efecto protector débil, pero que se tornaba más acentuado cuando la frecuencia de consumo era mayor. Por último, también la distribución de la ingesta diaria en cuatro o más comidas se asoció con una leve disminución en el riesgo de desarrollar TVU.

Por otra parte, la ingesta habitual de infusiones más de cuatro veces al día y el consumo diario de papas muestra un fuerte incremento del riesgo de presentar la enfermedad. Asimismo, se observó que la ingesta de bebidas alcohólicas más de dos veces al día, de alimentos y bebidas dulces tres o más veces al día, y de fiambres, vísceras y embutidos una o más veces diarias incrementa levemente el riesgo. Además, en este modelo saturado, que analiza conjuntamente el consumo de todos los grupos de alimentos, los endulzantes artificiales ingeridos por diez o más años también muestran un efecto promotor de la enfermedad (OR=1,76), tal como se consigna en la Tabla 7 (*ver página siguiente*).

Como puede apreciarse, la misma frecuencia de ingesta de papas, alimentos y bebidas dulces y de uso de infusiones que arroja mayor riesgo de TVU según el cálculo del OR mediante RLM, aparece asociada a los casos de TVU en el ACM. Por su parte, las frecuencias de consumo de carnes magras y aceites vegetales que se asociaron con los sujetos sanos en el ACM, muestran coincidentemente una reducción en el riesgo en los datos obtenidos con la RLM.

Resulta particularmente interesante que el consumo muy frecuente de alcohol, principalmente vino, sea promotor de riesgo. Por el contrario, su uso moderado parece ejercer una influencia protectora ante el desarrollo de TVU. Comportamiento similar mostraron el grupo de los alimentos y bebidas dulces. Estos resultados se retomarán y discutirán en el Capítulo IV de la presente Tesis.

Tabla 7: Estimación de OR ajustado del patrón alimentario de casos de TVU y controles. Córdoba, 2009.

GRUPOS DE ALIMENTOS	FRECUENCIA DE CONSUMO	OR ajustado*	IC 95%
PANES, PASTAS Y CEREALES	Hasta 1 vez/día	1	-
	1 a 2 veces/día	0,51 ¶	0,12-2,10
	2 a 4 veces/día	0,40	0,12-1,30
	Más de 4 veces al día	0,47	0,14-1,63
PAPAS	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 6 veces/semana	0,73	0,40-1,33
	1 o más veces/día	5,31	1,65-17,14
VERDURAS Y LEGUMBRES	Hasta 6 veces/semana	1	-
	1 a 2 veces/día	0,79	0,35-1,75
	2 o más veces/día	1,42	0,65-3,13
FRUTAS	Hasta 1 vez/semana	1	-
	2 a 6 veces/semana	0,66	0,23-1,83
	1 a 2 veces/día	0,52	0,19-1,44
	2 o más veces/día	0,72	0,27-1,92
LÁCTEOS	Hasta 6 veces/semana	1	-
	1 a 2 veces/día	1,16	0,59-2,26
	2 a 3 veces/día	1,39	0,72-2,68
	3 o más veces al día	1,49	0,69-3,28
CARNES MAGRAS	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 6 veces/semana	0,31	0,15-0,64
	1 o más veces/día	0,44	0,19-1,02
CARNES GRASAS	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 6 veces/semana	0,89	0,39-2,04
	1 o más veces/día	0,74	0,28-1,96
FIAMBRES, VÍSCERAS Y EMBUTIDOS	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 3 veces/semana	1,48	0,79-2,77
	4 a 6 veces/semana	1,47	0,70-3,05
	1 o más veces/día	1,58	0,74-3,27
HUEVOS	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 3 veces/semana	0,88	0,51-1,50
	4 o más veces/semana	1,24	0,32-4,79
GRASAS ANIMALES	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 6 veces/semana	0,76	0,44-1,33
	1 o más veces/día	1,16	0,58-2,32
ACEITES VEGETALES Y FRUTAS SECAS	Hasta 6 veces/semana	1	-
	1 a 2 veces/día	0,28	0,15-0,51
	Más de 2 veces/día	0,22	0,10-0,47
ALIMENTOS Y BEBIDAS DULCES	Hasta 6 veces/semana	1	-
	1 a 2 veces/día	0,57	0,18-1,77
	2 a 3 veces/día	1,02	0,37-2,79
INFUSIONES	3 o más veces al día	1,99	0,84-4,69
	Hasta 2 veces/día	1	-
	2 a 4 veces/día	0,82	0,41-1,67
BEBIDAS ALCOHOLICAS	Más de 4 veces/día	2,58	1,50-4,45
	Menos de 1 vez/semana	1	-
	1 a 6 veces/semana	0,38	0,19-0,75
	1 a 2 veces/día	0,93	0,46-1,86
ENDULZANTES ARTIFICIALES	Más de 2 veces/día	1,55	0,86-2,79
	Nunca consumieron	1	-
	Durante 1 a 9 años	1,17	0,55-2,47
COMIDAS / DIA	Durante 10 o más años	1,76	0,76-4,05
	Hasta 3 comidas/día	1	-
	4 o más comidas/día	0,65	0,37-1,16

* OR ajustado por edad, sexo, estado nutricional, estrato social, exposición ocupacional a cancerígenos, hábito de fumar e intensidad de actividad física realizada habitualmente.

¶ se resaltan en negrita los valores que indican asociación con los TVU.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

1. DISCUSIÓN

Datos recientes de nuestro grupo de investigación acerca de la incidencia de su diagnóstico, muestran que los tumores de vías urinarias (TVU) ocupan el cuarto lugar entre los tipos de cáncer más frecuentes en los varones de la provincia de Córdoba, Argentina (52). Es conocido que en este tipo de tumores la “carga genética” parece no tener una incidencia significativa. Ello es coincidente con los resultados obtenidos en nuestra investigación, pues solo 1,2% y 1,5% de casos y controles, respectivamente, presentaron antecedentes familiares de la enfermedad (Tabla 1). Resta entonces profundizar el estudio de las circunstancias epigenéticas, específicamente las ambientales, que pudieran estar influyendo en el riesgo de desarrollar TVU, desde que una vez identificadas son factibles de ser evitadas a través de adecuadas medidas preventivas y políticas públicas en Salud y Educación. Por el contrario, y siguiendo los criterios de iniciación, promoción, antipromoción y progresión neoplásica propuestos por Beremblum hace ya más de medio siglo atrás (67), resultaría conveniente incentivar la exposición a aquellos elementos del ambiente que pudieran ser beneficiosos, entre ellos y principalmente, los dietarios. A lo largo de la siguiente discusión se empleará el concepto de asociación a comportamiento de promoción o de antipromoción o beneficioso, respecto al riesgo de desarrollar TVU. Conviene remarcar que enfoques epidemiológicos como el de esta Tesis no establecen relación de causa y efecto, pero si determinan asociaciones positivas o directas (incremento del riesgo), o bien negativas o inversas (reducción del riesgo).

Como se señalara en la introducción, la alimentación habitual de cada cultura constituye uno de los principales y complejos factores del entorno. En este contexto, dado que aún son escasas las investigaciones acerca de la asociación entre los patrones alimentarios y los TVU – y menos aún en Argentina - se decidió abordar el tema en esta Tesis Doctoral.

En efecto, en numerosas publicaciones se han observado asociaciones entre los tumores de vejiga y diversos componentes aislados de la dieta, pero estos análisis descontextualizados solo han brindado explicaciones parciales y, en consecuencia, resultados muchas veces contradictorios.

Las investigaciones que incluyen metodologías estadísticas que permiten el estudio de la dieta globalmente en relación al cáncer son recientes y muy escasas. A la fecha, y según lo indagado por la autora de esta tesis, solo se han publicado dos trabajos que analizan la alimentación y el cáncer de vías urinarias con este enfoque, ninguno de ellos realizado en nuestro país, aunque uno de ellos fue llevado a cabo en Uruguay, país sudamericano con el cual Argentina tiene muchas similitudes. En estas investigaciones se utilizó el análisis factorial para identificar los patrones alimentarios seguido del clásico análisis de riesgo para establecer el tipo de asociación con la enfermedad (81, 109).

En el presente estudio epidemiológico de casos y controles los patrones alimentarios se construyeron mediante el análisis de correspondencia múltiple (ACM). El uso de esta técnica constituye un aporte original y novedoso, desde un enfoque epidemiológico, al estudio del fenómeno neoplásico en las vías urinarias. El riesgo se estableció de la manera descripta Gerber (81) y De Stefani y col. (111), y la combinación de estas dos metodologías permitió elucidar que, efectivamente, los patrones alimentarios desarrollados por los cordobeses influyen significativamente en el riesgo de desarrollar Tumores de Vías Urinarias, sean los hábitos alimentarios beneficiosos como perjudiciales, según se profundizará en la siguiente discusión.

1.1. Características socio-demográficas y estilo de vida:

El procesamiento de los datos socio-demográficos y la información relacionada con el estilo de vida de 168 casos con TVU y sus 334 controles sanos indican que la mayoría de los pacientes de la población estudiada y que desarrollaron estos tumores son varones de más de 55 años, en coincidencia con los datos universales respecto a esta patología. Además, el riesgo de desarrollar la neoplasia está significativamente asociado al grupo de edad de los mayores de 65 años, en coincidencia también con lo que muestran otros estudios y las estadísticas a nivel mundial (46, 112-114). En efecto, tanto la incidencia como la mortalidad aumentan rápidamente con la edad y alrededor de dos tercios de los casos se presentan en personas mayores de 65 años (46). Cabe mencionar también que, en el contexto de transición demográfica que atraviesan Latinoamérica y el Caribe, Argentina se encuentra entre los países de la región que registran los valores más altos de población en franco envejecimiento. Esto implica una mayor cantidad de individuos que superan la sexta

década de vida, rango de edad que resulta ser el más afectado por enfermedades como el cáncer en general, y los TVU en particular. En el ámbito de la Salud Pública, esta circunstancia y su proyección en el tiempo plantean la necesidad de revisar las estrategias tanto para la prevención como para el tratamiento de esta enfermedad, puesto que se encuentra en aumento el grupo etario con mayor riesgo de desarrollar TVU (115).

Por otra parte, observamos que una cuarta parte de los sujetos enfermos había tenido exposición ocupacional a presuntos agentes cancerígenos - tales como la 2-naftilamina y el benzopireno (6, 115) - compuestos de uso habitual en fábricas de automóviles, autopartes y/o aviones, pinturas, plásticos, productos químicos, cueros, textiles y calzado de la provincia de Córdoba. Esta diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa, es decir, con un mayor riesgo para los sujetos expuestos. Se ha establecido que sustancias químicas como las mencionadas anteriormente, están asociadas a una mayor chance de desarrollar tumores malignos en la vejiga (6, 46). Un estudio epidemiológico realizado en Argentina hace más de veinte años ya mostraba que el riesgo de presentación de cáncer de vejiga por exposición ocupacional era semejante al registrado en países europeos y en EEUU (112). No obstante, a diferencia de lo que ocurre en los países centrales, en América Latina las condiciones del ambiente laboral son más precarias, determinando exposiciones más intensas, con mayor número de trabajadores comprometidos y en jornadas laborales más extensas (116). Además, las restricciones impuestas en las décadas de 1980 y 1990 en los países centrales a las industrias que utilizaban agentes potencialmente cancerígenos, llevaron a que muchas corporaciones multinacionales transfirieran sus plantas de producción a países donde no existían normas estrictas de protección de los trabajadores (115, 117). Estos aspectos de la industrialización reciente y escasamente controlada en nuestro país - y en el resto de Latinoamérica - podrían así traducirse en un aumento de los casos de TVU en un futuro cercano (115). Por ello, es necesario profundizar el estudio de los riesgos ocupacionales asociados a los TVU e implementar a corto plazo medidas de prevención y protección fundamentadas en los últimos conocimientos científicos.

En la presente investigación también se analizó el hábito de fumar tabaco en relación al desarrollo de TVU. Si bien la bibliografía establece que el cigarrillo es una de las principales causas de esta enfermedad y diversos estudios epidemiológicos han encontrado una asociación directa entre ambos (6, 46, 59, 60,112), en nuestro análisis no hallamos relación estadísticamente significativa. Si bien estos resultados pudieran deberse a que el

tamaño de nuestra muestra es relativamente pequeño, en un estudio previo no se encontró asociación significativa entre el cáncer de vejiga y el hábito de fumar tabaco en sujetos mayores de 60 años (118). En el grupo encuestado durante el desarrollo de esta Tesis, la mayor parte de los individuos se ubicó dentro de ese grupo etario (Tabla 1). Es importante destacar también que, aunque el tabaquismo es un importante factor de riesgo, no es la única variable de origen epigenético que influye el desarrollo de TVU (119).

1.2. Patrones alimentarios, cáncer y TVU:

Determinamos la caracterización de los patrones alimentarios mediante la frecuencia de consumo de distintos productos alimentarios (13, 14). Lo hicimos según nuestra comparación de los patrones hallados con las recomendaciones expresadas en las Guías Alimentarias para la Población Argentina en cuanto a selección, combinación y frecuencia de consumo de alimentos (93).

Para ello, realizamos un análisis de correspondencia múltiple (ACM) que mostró dos patrones alimentarios principales y bien diferenciados: el patrón denominado *prudente*, que se asoció con los controles sanos, y el patrón *occidental*, que resultó asociado con los casos de TVU. Al analizarlos, tomando como referencia las mencionadas Guías Alimentarias (93), surgió lo que se detalla a continuación.

En primer lugar, los casos con TVU – siguiendo el patrón o comportamiento *occidental* – consumen carnes grasas con mayor frecuencia a la recomendada. En efecto, en tanto las Guías sugieren la ingesta diaria de carnes magras – alternando vaca, pollo y pescado – y solo ocasional de cortes grasos, estos pacientes utilizan éstos últimos diariamente, en tanto aquellas, menos de una vez por semana. Al mismo tiempo, consumen papas todos los días, lo cual permite suponer que no utilizan variedad de verduras como lo indican dichas Guías. También consumen alimentos y bebidas dulces no solo diariamente, sino varias veces en el mismo día – al menos tres – y la mayor proporción dentro de este grupo alimentario está representada por las gaseosas y los jugos artificiales, tanto unas como los otros con tenores variables de endulzantes artificiales. Las recomendaciones son preferir el agua potable como líquido de bebida y limitar el uso diario de alimentos dulces o azúcar en pequeñas cantidades para endulzar infusiones y mermeladas, para acompañar

desayunos o meriendas. Finalmente, mientras se recomienda la ingesta diaria de aceites vegetales crudos, los casos de TVU los consumen solo algunas veces por semana.

Por otra parte, el patrón alimentario de los controles – identificado como *prudente* – guarda similitud a las recomendaciones de las Guías Alimentarias para la Población Argentina. Efectivamente, estos sujetos consumen verduras y aceites vegetales una a dos veces por día, tal como lo sugieren las mencionadas Guías. Además, su frecuencia habitual de ingesta de carnes magras y grasas - hasta seis veces por semana para cada uno de estos grupos alimentarios - se acerca a la aconsejada. Esto es, evitar el consumo diario del mismo tipo de carne prefiriendo, además, las más magras (93).

Puede decirse que, más allá de la asociación de estos patrones con el riesgo de desarrollar TVU, el patrón alimentario *prudente* de los controles es más saludable que el patrón alimentario *occidental* de los casos.

La observación precedente adquiere más relevancia cuando se analiza la asociación entre los hábitos alimentarios y diversas patologías crónicas con creciente prevalencia que, en algunos países occidentales en desarrollo, están adquiriendo comportamientos pandémicos (120). Así, existe una creciente evidencia epidemiológica que asocia el patrón que en este estudio hemos denominado *occidental* con la obesidad y el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), tales como las cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer (6, 120-122). En este sentido, es importante destacar que estudios previos realizados en Córdoba por integrantes de nuestro grupo encontraron una alta prevalencia de sobrepeso (45-50%) y obesidad (15-17%) entre la población adulta de la zona urbana (89, 90, 123). En el presente trabajo corroboramos nuestras observaciones previas, ya que el 67% de los casos y el 62% de los controles mostraron sobrepeso u obesidad (Tabla 1), sin presentar diferencias significativas entre sí. Coincidentemente, en la mayoría de los estudios epidemiológicos, algunos de ellos realizados en Uruguay, el patrón *occidental* se asocia con lo que hemos denominado un comportamiento promotor para varios tipos de cáncer, a saber: prostático, mamario, ovárico, colorrectal, laríngeo y pulmonar (92, 109, 111, 124, 125).

Por el contrario, existen numerosas evidencias epidemiológicas que sugieren que ciertas características del patrón *prudente*, tales como el consumo diario de vegetales y la preferencia por las carnes magras, parecen contribuir a proteger contra las mencionadas ECNT (6). Más aún, se ha sugerido que más del 80% de los casos de enfermedades

cardiovasculares y diabetes tipo 2, y alrededor del 40% de los de cáncer podrían evitarse mediante medidas preventivas adecuadas, entre las cuales se encuentra la alimentación habitual saludable (115). En relación al cáncer, investigaciones realizadas en los últimos años han encontrado que un patrón alimentario de tipo *prudente* o *saludable*, como se lo ha denominado también, se asocia a un menor riesgo de desarrollar cáncer mamario, ovárico, estomacal, colorrectal, laríngeo y pulmonar (92, 109, 113, 126-130).

Respecto del cáncer de vías urinarias, el patrón alimentario *occidental* se asociaría con mayores chances de desarrollar la mencionada enfermedad. Lo opuesto también es cierto pues no se ha encontrado relación entre TVU y el patrón de tipo *prudente* (80, 109). En síntesis, en la presente Tesis Doctoral, esta primera aproximación sirvió para demostrar que existen claras diferencias entre los comportamientos alimentarios de pacientes de TVU y sus controles sanos y que esos hábitos parecen influir en el desarrollo de la enfermedad.

La estimación del riesgo de desarrollar TVU en relación a los patrones alimentarios se llevó a cabo mediante regresión logística múltiple (RLM) y utilizando el modelo saturado, tal como se detalló en los capítulos de Materiales y Métodos y de Resultados. Este análisis confirmó varias de las asociaciones que había revelado el ACM y puso de manifiesto otras que no se habían detectado previamente.

1.3. Grupos de alimentos y tipo de fraccionamiento de la ingesta según el patrón prudente:

El análisis de riesgo mostró que la ingesta regular de cantidades moderadas de aceites vegetales, carnes magras, frutas, cereales y derivados, y alimentos y bebidas dulces reduce el riesgo de desarrollar TVU. Asimismo, el uso prudente de bebidas con alcohol (vino tinto) y el fraccionamiento de los alimentos en cuatro o más comidas diarias, disminuirían la probabilidad de presentar la enfermedad.

En nuestra población, los aceites vegetales más consumidos son el aceite de girasol y la mayonesa. Esta última, si bien incluye otros ingredientes, contiene una importante cantidad de aceite, principalmente de girasol o maíz, puros o mezclas de ambos. El análisis realizado en la presente investigación mostró que los aceites vegetales se asocian con una disminución en el riesgo de TVU, tanto cuando se lo consideró aislado del resto de la dieta como cuando se lo incluyó en el análisis global del Patrón Alimentario. En

estudios experimentales se ha sugerido que el efecto protector de estos alimentos para el cáncer de vías urinarias estaría ligado a su contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) ω 6 y ω 3 (62, 63, 131). No obstante, una investigación epidemiológica realizada hace más de dos décadas había encontrado que los aceites vegetales ricos en ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (aceite de girasol, uva, maíz) aumentaban la carcinogenicidad (132). Probablemente, estos resultados disímiles se deban a que el rol promotor o protector de estos alimentos ricos en ω -6 depende de la proporción en la cual están presentes en la dieta, en relación a otros alimentos ricos en ω 3 (133). Otra investigación reciente pero focalizada en cáncer de mama sugiere que estas asociaciones opuestas pueden estar ligadas a la fuente alimentaria de la cual provienen los PUFAs. En efecto, se pudo observar una asociación de tipo protectora cuando los ω 6 y ω 3 provenían de frutas, verduras o legumbres y una de tipo promotora si estaban en mezclas de frutas secas (nueces, almendras, maní) o en alimentos procesados. Esto podría indicar que el comportamiento observado no se debe a los PUFAs *per se*, sino a la combinación de nutrientes que caracteriza a diferentes alimentos (134). Si se extrapola este razonamiento a la presente Tesis, podríamos suponer que, en nuestra población, el rol protector de los aceites vegetales ricos en ω 6 estaría relacionado con la combinación con otros alimentos en un patrón de tipo prudente o saludable.

Al analizar la relación entre TVU y carnes magras se observó una reducción significativa del riesgo, al considerar ambos componentes aisladamente como en el contexto de la dieta habitual. Otros estudios han encontrado que ciertas carnes magras, como el pollo y el pescado, se asocian inversamente con el riesgo de cáncer de vejiga (72, 73). No obstante, no existen evidencias concluyentes acerca de que el consumo de cortes magros de vaca - el tipo de carne magra más utilizada en nuestra población - reduzca el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Cabe mencionar que, en estudios previos sobre cáncer colorrectal realizados por el grupo de investigación al cual pertenecen la autora y la directora de esta Tesis, se encontró que el consumo habitual de cortes magros de vaca disminuía significativamente el riesgo, tal vez relacionado a su contenido relativamente alto de ácido linoleico conjugado (CLA), un PUFA que posee propiedades anticancerígenas (89, 135, 136). Cabe destacar que el CLA se encuentra en la grasa intersticial, no visible o grasa marmórea de la fibra muscular de los rumiantes y, en consecuencia, no es posible descartarla antes de su ingesta, como puede hacerse con la grasa periférica visible. La

carne producida en Argentina bajo sistemas pastoriles - alimentación del animal con pasturas naturales y en campo abierto - concentra más el contenido de CLA que la carne de ganado alimentado en confinamiento, con dietas basadas en granos forrajeros ricos en grasas saturadas, como ocurre en países europeos (137). Existe una importante cantidad de evidencia que indica que el CLA puede contribuir a la prevención de distintos tipos de cáncer (138-142).

El consumo diario habitual de frutas se asoció con un comportamiento protector frente a los TVU al analizarse en forma independiente y también en relación a la dieta total. Son numerosas las investigaciones epidemiológicas que han hallado que este grupo alimentario se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad (58, 60, 68, 70, 143-145). Un importante estudio de cohorte cuyos resultados se han publicado recientemente, mostró una asociación de tipo protectora para los betacarotenos de origen dietario, como los contenidos en las frutas, pero no halló asociación entre los TVU y el ácido fólico o las vitaminas C y E (146). Los betacarotenos actúan como antioxidantes, combatiendo el daño oxidativo de los radicales libres en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos (147). Por otra parte, se ha postulado que el efecto antioxidante de la vitamina C podría inhibir la transformación maligna del urotelio (148). Cabe destacar que la naranja, una de las frutas más consumidas por nuestra población, contiene no solo vitamina C, sino también betacarotenos, ácido fólico y flavonoides, todos ellos antioxidantes que podrían contribuir a prevenir el desarrollo de cáncer (6, 149).

El papel de las bebidas gaseosas y otros alimentos dulces en relación al riesgo de TVU aún no está claro (6). Si bien se ha comunicado hace algunos años una asociación inversa entre el consumo regular de gaseosas y la incidencia de cáncer de vejiga en varones, es más probable que esta asociación beneficiosa se deba más a la contribución que las bebidas hacen a la ingesta total de líquidos, antes que a alguna propiedad de la bebida en sí misma (150). En la presente investigación, la disminución en el riesgo por el uso moderado de alimentos y bebidas dulces se manifestó solo en el análisis global de la dieta. Ello podría indicar que la asociación protectora solo se detecta cuando el consumo es analizado junto con los demás componentes de la alimentación habitual.

La ingesta de pequeñas cantidades de bebidas alcohólicas, principalmente vino tinto, varias veces por semana se asoció con un comportamiento protector en nuestra población, tanto en el análisis global como en el particular. En estudios experimentales se ha podido

determinar que el resveratrol y otros flavonoides relacionados que se encuentran en el vino tinto poseen actividad anticarcinogénica (6, 151, 152). En efecto, estudios en roedores han revelado que el resveratrol puede influir en cualquiera de los estadios de la carcinogénesis – iniciación, promoción y progresión – a través del control de los mecanismos intracelulares de división celular, crecimiento, apoptosis, inflamación, angiogénesis y metástasis (153, 154). Por su parte, un estudio epidemiológico llevado a cabo en California, EEUU, halló que el consumo diario de vino y cerveza reduce el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga (155). No obstante, hasta el momento la relación entre TVU y bebidas alcohólicas no es concluyente (6, 80, 156). Podría sugerirse que la fuerte asociación inversa que observamos se debe a que la bebida con alcohol preferida por nuestra población es el vino tinto – rico en resveratrol –, al hecho que se utiliza en cantidad reducida - 100 cc cada vez que se ingiere -, y no más de seis veces a la semana, formando así parte de un patrón alimentario saludable.

El consumo diario habitual de panes, pastas y cereales se asoció a un menor riesgo de desarrollar TVU. Si bien el papel de estos alimentos en relación a la mencionada enfermedad aún no está claro, su influencia protectora podría estar relacionada a su contenido de vitaminas del grupo B, vitamina E y fotoquímicos, que poseen propiedades antioxidantes (6). Además, el comportamiento protector de panes, pastas y cereales se acentuó cuando se realizó el análisis global del patrón alimentario (Tabla 7), respecto del análisis particular (Tabla 6.1). Esto podría indicar que su influencia beneficiosa está condicionada, al menos en parte, por su participación en el patrón alimentario *prudente*.

El hábito alimentario de fraccionar los alimentos en, al menos, cuatro comidas diarias se asoció con una disminución en el riesgo de TVU, tanto al calcular el mismo independientemente, como al hacerlo integrado con los demás grupos de alimentos en el análisis del Patrón Alimentario. Si se acepta que ciertas sustancias cancerígenas ingresan con las comidas y se eliminan por orina, es de esperar que una eventual relación *dosis-respuesta* sea menos perjudicial (menor riesgo) cuando los alimentos se distribuyen en varias ingestas a lo largo de las 24 horas del día. En efecto, distintos estudios han sugerido que el patrón diario de distribución de las comidas se relaciona con el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer (6). Por otra parte, considerando que el fraccionamiento en cuatro o más comidas por día se asocia con una menor probabilidad de tener sobrepeso u obesidad (157) y que ambas condiciones incrementan el riesgo de cáncer de vejiga (158), sería posible establecer también una relación indirecta entre TVU y número de comidas diarias.

Como ya fuera advertido en investigaciones previas en sujetos adultos de la ciudad de Córdoba (90, 123), y como se mencionara anteriormente, en el presente estudio se pudo observar que la mayoría de los encuestados tenía algún grado de sobrepeso u obesidad, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles.

Es importante destacar que nuestros resultados referidos a los grupos de alimentos y hábito de fraccionamiento de la ingesta habitual - que forman parte del patrón alimentario denominado *prudente* - constituyen un hallazgo original de la presente Tesis Doctoral. Efectivamente, no hemos hallado estudios previos que relacionen este patrón de consumo alimentario con una reducción del riesgo de desarrollar TVU. En la investigación realizada en Uruguay, si bien se pudo establecer que existe un patrón *prudente*, éste no mostró ningún tipo de asociación con la enfermedad (80).

1.4. Grupos de alimentos del patrón occidental:

El análisis de riesgo reveló que, en la población estudiada en esta Tesis Doctoral, la ingesta diaria de infusiones, papas, bebidas con alcohol, alimentos y bebidas dulces, endulzantes artificiales (EA), y de fiambres, vísceras y embutidos se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar TVU.

Los resultados muestran que una alta frecuencia – de varias veces al día - en el consumo de infusiones - sobre todo mate en bombilla – incrementa fuertemente el riesgo, tanto al analizar esta información de manera aislada como al hacerlo en el marco de la alimentación total. Este resultado coincide con los hallazgos de otras investigaciones previas realizadas en nuestro país y en Uruguay (76, 77). Se ha sugerido que la asociación de tipo promotora del mate se debe a su contenido de hidrocarburos aromáticos policíclicos que, eventualmente, pueden tener un efecto mutagénico a nivel del ADN celular (159). No obstante, en otro estudio reciente llevado a cabo en el mencionado país vecino, se observó un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga asociado al patrón alimentario *de las bebidas dulces*, que incluye altos consumos de café y té con azúcar, pero no de mate (80). En la presente investigación, las infusiones y los dulces no constituyeron un patrón diferente *per se*, sino que fueron parte del patrón alimentario *occidental* asociado con los casos de TVU. Además, es llamativo que el patrón de los cordobeses se caracteriza por una

ingesta habitual de infusiones con endulzantes artificiales, en tanto el patrón de las bebidas dulces de los uruguayos incluye el uso de café o té pero endulzados con azúcar común.

Por otra parte, resulta particularmente interesante que cuando la ingesta de bebidas alcohólicas y alimentos y bebidas dulces es muy frecuente y mayor a lo recomendado en las Guías Alimentarias para la Población Argentina, el riesgo de desarrollar la enfermedad se incrementa, en tanto un consumo discreto de estos alimentos y bebidas contribuye a disminuirlo.

Las bebidas con alcohol contienen etanol, el cual constituye, por sí mismo, un agente carcinogénico (6). Podría inferirse que, cuando este tipo de bebidas se utiliza con moderación y en el marco de una alimentación saludable, predomina la influencia protectora del resveratrol (6, 151, 152). En cambio, cuando se lo ingiere con mucha frecuencia y formando parte de una alimentación poco saludable, prevalece la acción perjudicial del etanol (6).

En cuanto a los hallazgos de la presente Tesis referidos a la ingesta habitual y muy frecuente de alimentos y bebidas dulces, especialmente gaseosas y jugos artificiales, cabe reiterar que De Stefani y col. observaron una fuerte asociación directa entre el cáncer de vejiga y el azúcar como parte de un patrón alimentario que incrementa el riesgo (80). En nuestra población, el riesgo estaría relacionado con la frecuencia y, en consecuencia, también con la cantidad de alimentos y bebidas dulces consumidos. El uso de cantidades elevadas de bebidas azucaradas, que contienen glúcidos de fácil absorción, induciría un repetido incremento de la glucemia. Se ha sugerido que la hiperglucemia incrementa la posibilidad de contraer infecciones en las vías urinarias las cuales, a su vez, se asocian con un mayor riesgo de TVU (160, 161).

El consumo diario habitual de papas se asoció con un incremento en el riesgo de desarrollar TVU. Se ha comunicado que el uso habitual de papas fritas está relacionado con el riesgo de cáncer de vejiga (75). En nuestra población, las papas se consumen principalmente hervidas pero también fritas. Por lo tanto, el riesgo podría estar asociado tanto con la frecuencia diaria de consumo y la cantidad ingerida, como con el método de cocción empleado y con su participación en un patrón alimentario poco saludable.

En el presente trabajo se observó que el consumo diario de fiambres, vísceras y embutidos, particularmente los más económicos y ampliamente preferidos, como el jamón cocido o paleta, el chorizo parrillero asado y la mortadela, incrementa el riesgo de TVU.

Esta acción promotora se debe, probablemente, al alto contenido de grasas saturadas de dichos alimentos (162, 163). En varios estudios epidemiológicos se encontró que estas carnes procesadas estaban asociadas a una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de vejiga (74, 81, 164). Cabe mencionar que estos resultados se evidenciaron al realizar el análisis de riesgo global, ya que no se habían revelado en el análisis de alimentos por grupos aislados. Eso podría indicar que la asociación con la promoción de TVU está también relacionada con una alimentación habitual poco saludable.

Endulzantes artificiales

Desde la década de 1970 se han dado a conocer, a través de los medios masivos de comunicación, diversas y contradictorias informaciones acerca del potencial efecto cancerígeno de los endulzantes artificiales (EA) (165). Desde entonces, y hasta la actualidad, ha sido dificultoso el estudio sistemático de los riesgos potenciales de estas sustancias, dado que se las encuentra en variados productos alimenticios utilizados masivamente a nivel global (166).

Como parte de los resultados emergentes de esta Tesis Doctoral, se decidió analizar en profundidad la asociación entre los TVU y los EA en la población cordobesa. Encontramos que el uso habitual de EA en lugar de azúcar para endulzar infusiones, durante diez o más años, incrementaba el riesgo de desarrollar los tumores de vías urinarias. Por otra parte, no se halló asociación con los TVU cuando los EA habían sido consumidos por períodos de tiempo menores a los diez años (110).

En el análisis realizado posteriormente en el marco de la dieta global, el consumo habitual de EA durante 10 o más años se asoció a un comportamiento promotor, en concordancia con lo que fuera publicado preliminarmente (110). Coincidentemente, una importante investigación epidemiológica realizada en la década de 1990 en EEUU había encontrado que el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga se incrementaba entre los consumidores de grandes cantidades de EA pero no entre los que los utilizaban pocas cantidades (79). No obstante, estudios epidemiológicos realizados en las décadas de 1980 y 1990 no observaron asociación entre ciertos EA, tales como la sacarina y el ciclamato, y los TVU (167, 168). Uno de dichos estudios se llevó a cabo en la ciudad de La Plata y no pudo detectar relación entre el cáncer de vejiga y la sacarina, el EA más utilizado durante los últimos cincuenta o sesenta años, dado que fue el primero en ser sintetizado (112, 169).

Estudios experimentales han demostrado que la sacarina sódica induce la formación de precipitados de fosfato de calcio en la vejiga de ratas. Estos precipitados producen irritación, hiperplasia y, finalmente, tumores (170, 171). Se ha argumentado que ese mecanismo está relacionado con la fisiología particular de las ratas macho y las altas concentraciones de sacarina ofrecida en la dieta de los animales (172). Estudios posteriores de nuestro grupo mostraron que la melanina – un plástico vastamente empleado en artículos del hogar, como vajilla y utensilios de uso diario -, junto con los precipitados de calcio que induce en un alto porcentaje de los animales tratados, provocan irritación crónica y lesiones proliferativas típicas, luego atípicas (displasia) y, finalmente, neoplásicas en el urotelio de ratas y ratones (62, 63). Más recientemente, otro estudio experimental halló que ratas hembra alimentadas por tiempo prolongado con una dieta adicionada con aspartame, un EA muy popular en la actualidad, desarrollaban cáncer de la variedad transicional en las vías urinarias. Los autores sugieren que el calcio de los cálculos de vías urinarias estaría relacionado con el desarrollo de tumores de vías urinarias (173). Además, en otra investigación se ha argumentado que las infecciones y la litiasis de vías urinarias provocan conjuntamente una irritación crónica del epitelio que contribuye a aumentar el riesgo de TVU (60).

En síntesis, otro aporte original de la presente Tesis lo constituye el efecto promotor de los EA – sacarina, ciclamato, aspartame y acesulfame K – los que conforman parte de un patrón alimentario *occidental* con características perjudiciales, ya que el mismo incluye alimentos y bebidas dulces (gaseosas, jugos, azúcar), carnes grasas procesadas (fiambres, vísceras y embutidos), alto consumo de papas, bebidas alcohólicas (vino tinto) e infusiones (mate), pero también el uso habitual y prolongado de EA que hemos investigado. Resulta interesante que la mayoría de estos alimentos tienen un alto contenido calórico en tanto los EA se distinguen, justamente, por casi carecer de calorías, que es el objetivo que se pretende alcanzar en nuestra – y otras – sociedades donde la cultura del alimento *light* alcanza niveles casi de “fundamentalismo alimentario” (174).

Nuestros resultados coinciden parcialmente con los de otro trabajo realizado en Uruguay, país cuyas prácticas alimentarias guardan similitud con las nuestras. Mediante el uso del análisis factorial, como dijimos, los investigadores uruguayos encontraron dos patrones alimentarios asociados al cáncer de vejiga. Por un lado, el *patrón de las bebidas*

dulces, con alta ingesta de café, té y azúcar añadida a las mencionadas infusiones. Por otro, el patrón *occidental*, caracterizado por alto consumo de carnes rojas, huevo frito, papas y vino tinto (80). Ambos patrones se asociaron contundentemente con el riesgo de desarrollar tumores de vejiga. Tanto los hallazgos de los uruguayos como los nuestros sugieren que ciertos hábitos alimentarios, compartidos por las culturas de ambos países, favorecen el desarrollo de cáncer en las vías urinarias.

2. CONCLUSIONES

Nuestra investigación epidemiológica con enfoque de casos y controles indagó los patrones alimentarios y su asociación con el riesgo de desarrollar TVU en la población cordobesa. Para llevarla a cabo, se entrevistaron entre 2004 y 2008, 168 sujetos con tumores uroteliales en vías urinarias, mayormente de la variedad transicional, localizados principalmente en la vejiga y confirmados histopatológicamente, y 334 controles que reunieron los criterios de inclusión. Todos ellos provenían de las principales instituciones de salud públicas y privadas de la ciudad de Córdoba.

Tanto los casos como los controles mostraron características similares en cuanto a sexo, edad, estado nutricional, estrato social, actividad física, hábito de fumar, antecedentes familiares de TVU e historia previa de litiasis en vías urinarias. Sí se observaron, en cambio, diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la exposición ocupacional a agentes mutagénicos y potencialmente cancerígenos, que fue mayor entre los casos de TVU.

Por otra parte, los casos se asociaron con un *patrón alimentario occidental*, que aumentaría el riesgo de desarrollar TUV, en tanto los controles lo hicieron con un *patrón alimentario prudente*, que contribuiría a reducir el riesgo de presentar la enfermedad.

El *patrón alimentario prudente* se caracteriza por el consumo de los siguientes grupos de alimentos y bebidas (se incluyen ejemplos de cada grupo en gr o cc, según corresponda, a los fines de facilitar la interpretación de los resultados de esta investigación):

- porciones medianas de panes, pastas y cereales varias veces al día (Ej.: 80 g de pan francés, 135 g de pan criollo, 100 g de pastas o 85 g de arroz cada vez);
- porciones medianas de frutas dos o más veces al día (Ej.: 150 g de naranja o de mandarina, 180 g de manzana o 100 g de banana cada vez);

- porciones medianas de carnes magras diariamente (Ej.: 110 g de bife la plancha, 220 g de pollo sin piel hervido o 110 g de milanesa cada vez);
- porciones medianas de aceites vegetales varias veces al día (Ej.: 10 g de aceite de girasol o 30 g mayonesa cada vez);
- porciones medianas de alimentos y bebidas dulces hasta dos veces diarias (Ej.: 15 g de azúcar, 45 g de mermeladas o 200 cc de gaseosas cada vez);
- porciones pequeñas de bebidas alcohólicas varias veces a la semana (Ej.: 100 cc de vino o de cerveza cada vez);
- La distribución de los alimentos en cuatro o más comidas diarias.

El *patrón alimentario occidental* incluye el uso habitual de:

- porciones medianas de papas, una o más veces diarias (Ej.: 170 g de papas hervidas, en puré, en estofados o fritas cada vez);
- porciones medianas de fiambres, vísceras y embutidos, todos los días (Ej.: 90 g de jamón cocido/paleta, 145 g de chorizo parrillero asado o 75 g de mortadela cada vez);
- porciones medianas de alimentos y bebidas dulces tres o incluso más veces en el mismo día (Ej.: 200 cc de gaseosas o de jugos artificiales, 15 g de azúcar o 45 g de mermeladas cada vez);
- porciones medianas de infusiones más de cuatro veces al día (Ej.: 60 cc de mate en bombilla o 200 cc té cada vez);
- porciones pequeñas de bebidas alcohólicas varias veces al día (Ej.: 100 cc de vino o de cerveza cada vez);
- endulzantes artificiales (sacarina, ciclamato, aspartame y/o acesulfame-K) por períodos de tiempo mayores a 10 años.

Sintetizando, los hallazgos más relevantes del presente trabajo fueron la asociación “protectora” encontrada para el consumo habitual moderado de aceites vegetales, carnes magras, cereales y sus derivados, frutas y por el hábito de distribuir la ingesta de los alimentos en, al menos, cuatro comidas diarias. Además, el uso de alimentos y bebidas dulces, y bebidas alcohólicas también se asoció con la enfermedad. Estos últimos alimentos y bebidas se asociarían de una manera bimodal con el riesgo de desarrollar TVU, de manera protectora o promotora, acorde con su frecuencia de consumo. Los endulzantes artificiales – sacarina, ciclamato, aspartame y acesulfame K –, por su parte, elevarían el riesgo de desarrollar la enfermedad si se consumen habitualmente por más de diez años. En otras

palabras, la frecuencia de consumo, la distribución diaria, el tipo y la cantidad de alimentos que conforman los patrones alimentarios de la población cordobesa influyen en el riesgo de desarrollar TVU.

En consecuencia, este trabajo aporta información original para evaluar la hipótesis sobre la relación entre alimentación y TVU en Argentina. Hasta donde ha sido posible indagar, la presente investigación es la única que se ha realizado hasta el momento en el país, abordando los patrones alimentarios - mediante el uso de instrumentos validados y el ACM - y su asociación con el riesgo de desarrollar TVU.

Por otra parte, dado que los patrones alimentarios sintetizan la respuesta del individuo frente al medio y sus concepciones o representaciones respecto al alimento en un contexto cultural determinado, al hecho que alimentarse no es solo una cuestión biológica, sumado a que comer es un fenómeno social y cultural, la Educación Alimentaria-Nutricional (EAN) juega un rol fundamental en cuanto a la prevención y control de enfermedades relacionadas con la alimentación, tales como diversas neoplasias y síndromes metabólicos en general, y los TVU en particular.

En efecto, las conductas o patrones alimentarios saludables pueden promoverse a través del diseño e implementación de programas y proyectos de EAN orientados a prevenir enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) en la edad adulta. En este sentido, los resultados de esta Tesis Doctoral pueden ser un valioso aporte para el conocimiento de la situación alimentaria y nutricional del país en relación a las ECNT y para constituir así las bases de la programación de Políticas Alimentarias acordes. Además, los resultados de este trabajo también contribuyen con información para el desarrollo de Guías Alimentarias para la Prevención del Cáncer en Argentina.

Finalmente, es importante mencionar que los estudios epidemiológicos de esta naturaleza requieren del trabajo conjunto de distintos profesionales, no solo de las Ciencias de la Salud sino también de las Ciencias Sociales y las Exactas. Desde la década de 1990 Nutricionistas, Médicos, Bioquímicos, Biólogos y Matemáticos trabajan en equipo interdisciplinario en el Instituto de Biología Celular de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, en una línea multidisciplinaria de investigación epidemiológica de cáncer y nutrición, en la cual se insertó esta Tesis. No obstante, resultaría sumamente interesante, y de gran utilidad para el diseño de programas de EAN orientados a la prevención del cáncer, abordar el fenómeno también con metodologías y

enfoques teóricos de las Ciencias Sociales. Esta tarea constituye el desafío que se ha planteado la autora para continuar con el estudio de la alimentación y el cáncer.

CAPÍTULO V: BIBLIOGRAFÍA

1. Douglas M y Gross J. *Food and Culture: measuring the intricacy of rule systems*. Social Science Information; 19 : 9. 1980.
2. Contreras Hernández J, Gracia Arnáiz M. *Alimentación y Cultura: Perspectivas Antropológicas*. Barcelona, Ed. Ariel, 2005.
3. Hubert, A. *La antropología nutricional: aspectos socioculturales de la alimentación*. Cahiers Santé, 1:165-8, 1991
4. Aguirre P. *Ricos flacos y gordos pobres. La alimentación en crisis*. Buenos Aires, Ed.Capital Intelectual, 2004.
5. Fischler, C. *El (h) omnívoro. El gusto, la cocina y el cuerpo*. Barcelona, Ed. Anagrama, 1995.
6. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. 2007.
7. Warde A y Martens L. *Eating out. Social differentiation, consumption and pleasure*. Cambridge, University Press, 2000.
8. Navarro A. *Food culture may be a risk factor for colorectal cancer among Argentineans*. Nutrition; 21:1164.6. 2005.
9. World Health Organization. *Globalization, Diets and Noncommunicable Diseases*. Geneva, WHO, 2002.
10. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Globalization of Food Systems in Developing Countries: Impact on Food Security and Nutrition*. En: FAO Food Nutr Pap n° 83, 2004.
11. López, N. *Comprender el hecho alimentario*. Madrid, Instituto Danone. 1994.
12. Aguirre P. *Estrategias de consumo: que comen los argentinos que comen*. Ciepp – Miño y Dávila Editorial, 2006.
13. Trápaga Delfín Y y Torres Torres F (coordinadores). *La alimentación de los mexicanos en la alborada del tercer milenio*. México, Ed. IIEC-UNAM y Miguel Ángel Porrúa. 2001.
14. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Pobreza y seguridad alimentaria y nutricional. Concepto y medición de la AAN*. [en línea] 2006. [Consultado: 07/05/09] Disponible en: www.rlc.fao.org/iniciativa/cursos/Curso%202006/Mod4/12.ppt.
15. Schejtman A. *Economía política de los sistemas alimentarios en América Latina*. FAO/CEPAL, 1994.
16. Malassis, L. *Économie agroalimentaire: L'économie mondiale*, Tome III. París, Ed. Cujas, 1986.
17. Arcondo A. *Historia de la alimentación en Argentina. Desde los orígenes hasta 1920*. Buenos Aires, Ferreyra Editor, 2002.
18. Aguirre P. *Patrón alimentario, estrategias de consumo e identidad en la Argentina*. Boletín Informativo Techint N° 290. Buenos Aires, 1997.

19. Remedi FJ. *Los secretos de la olla. Entre el gusto y la necesidad: la alimentación en la Córdoba de principios del siglo XX*. Córdoba, Centro de Estudios Históricos, 1998.
20. Carbonetti A, Peranovich A. *La mortalidad infantil en la ciudad de Córdoba entre principios y mediados del siglo XX*. En: *Historias de enfermedad en Córdoba desde la colonia hasta el siglo XX*. Carbonetti A (comp.). Córdoba, CEA/CONICET, UNC, 2007.
21. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE. *Permanencia de la Cultura Piamontesa en las Prácticas Alimentarias de descendientes de tercera generación de la localidad de Piamonte (Provincia de Santa Fe, Argentina)*. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*; 61: 46-51, 2004.
22. Ministerio de Salud. *Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados*. Argentina, 2007.
23. Eynard AR. *Is the risk of urinary tract tumorigenesis enhanced by a marginal chronic essential fatty acid deficiency (EFAD)?* *Nutrition*; 14: 235-7. 1998.
24. Apodaca G. *The Uroepithelium: not just a passive barrier*. *Traffic*; 5: 117-128. 2004.
25. Eynard AR, Valentich Ma; Rovasio RA. *Histología y Embriología del ser humano. Bases celulares y moleculares*. 4ta. edición. Buenos Aires, Ed. Panamericana., pags. 177-179. 2008.
26. Lewis SA. *Everything you wanted to know about the bladder epithelium but were afraid to ask*. *Am J Physiol Renal Physiol*; 278: 867-74. 2000.
27. Grasso EJ, Calderón RO. *Urinary bladder membrane permeability differentially induced by membrane lipid composition*. *Mol Cell Biochem*; 330: 163-169. 2009.
28. Calderon RO, Glocker M, Eynard AR. *Lipid and fatty acid composition of different fractions from rat urinary transitional epithelium*. *Lipids*; 33: 1017-22. 1998.
29. Calderón RO and AR Eynard. *Fatty acids specifically related to the anisotropics properties of plasma membrane from rat urothelium*. *Biochem Biophys Acta* 1483: 174-184. 2000.
30. Eynard AR. *Does chronic essential fatty acid deficiency constitute a pro-tumorigenic condition?* *Medical Hypotheses*; 48: 55-62. 1997.
31. Cohen SM. *Comparative pathology of proliferative lesions of the urinary bladder*. *Toxicol Pathol*; 30: 663-71. 2002.
32. Romanenko AM. *Ultrastructural diagnostic markers of the urinary bladder precancer*. *Bull Assoc Anat (Nancy)*; 73: 31-5. 1989.
33. Ohtsuka Y, Kawakami S, Fujii Y. *Loss of uroplakin III expression is associated with a poor prognosis in patients with urothelial carcinoma of the upper urinary tract*. *BJU Int*; 97: 1322-6. 2006.
34. Ketterer B, Hicks RM, Christodoulides L, Beale D. *Studies on the chemistry of the luminal plasma membrane of rat bladder epithelium cells*. *Biochem Biophys Acta*; 311: 180-90. 1973.
35. Eynard AR, Monis B. *Concavalin A sites urothelium and milk fat globules of essential fatty acid (EFA) deficient rats*. *J Submicrosc Cytol*; 15: 375-82. 1983.

36. Kalinec F, Calderón JH, Monis B. *Ultrastructural variations of the urothelial membrane in essential fatty acid (EFA)-deficient rats. A digital densitometric study.* J Histochem Cytochem; 34: 1639-44. 1986.
37. Bongiovanni GA, Eynard AR, Calderón RO. *Altered lipid profile and changes in uroplakin properties of rat urothelial plasma membrane with diets of different lipid composition.* Mol Cell Biochem; 271: 69-75. 2005.
38. Calderon RO, Grasso EJ. *Symmetric array of the urothelium surface controlled by the lipid lattice composition.* Biochem Biophys Res Commun; 339: 642-6. 2006.
39. Monis B, Eynard AR. *Incidence of urothelial tumours in rats deficient in essential fatty acids.* J Natl Cancer Inst; 64: 73. 1980.
40. Monis B, Eynard AR. *Abnormal cell proliferation and differentiation and urothelial tumorigenesis in essential fatty acid deficient (EFAD) rats.* Prog Lip Res; 20: 691-703. 1981.
41. Das UN. *Can essential fatty acids reduce the burden of disease(s)?* Lipids Health Dis; 7: 9. 2008.
42. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. *Robbins. Patología estructural y funcional.* 4ta. Edición. Madrid, Ed Interamericana - Mc Graw-Hill, pags. 1144-1146. 1990
43. International Agency for Research on Cancer. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sestehenn IA (Eds.) *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon, IARC Press; pp. 89-109. 2004.
44. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (Eds). *Cancer Incidence in Five Continents.* Vol VIII. IARC Scientific Publications n°155, Lyon , IARC 2003.
45. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA. *World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Urinary Bladder Tumours.* 2nd ed. Berlin, Springer Verlag 1999.
46. Stewart BW y Kleihues P (Eds) *Le Cancer dans le Monde.* Lyon, OMS/IARC, IARCPress, pags. 232-233. 2005.
47. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2002.* [en línea] 2002 [Consultado: 22/05/09] Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
48. World Health Organization. *WHO statistics. Mortality Database: Argentina. Numbers and rates of registered deaths.* [en línea] 2005 [Consultado: 14/05/09] Disponible en: http://www.who.int/whosis/database/mort/table1_process.cfm
49. Ferlay J, Bray F, Pisan P, Parkin D. *GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide.* Lyon: IARC CancerBase N° 5, version 2.0.
50. World Health Organization. *Estimated total deaths by cause and WHO Member State.* Department of Measurement and Health Information. 2004.

51. Matos EL, Loria DI, Zengarini N, Fernandez MM, Guevel CG, Marconi E, Spitale A, Rosso S. *Atlas de mortalidad por cáncer en Argentina 1997-2001*. Buenos Aires, Ministerio de Salud de la Nación. 2003.
52. Díaz MP, Osella AR, Aballay LR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Butinof M, Paz RM, Pou S, Eynard AR, La Vecchia C. *Cancer incidence pattern in Cordoba, Argentina*. Eur J Cancer Prev; 18: 259-66. 2009.
53. Kramer AA, Graham S, Burnett WS, Masca P. *Familial aggregation of bladder cancer stratified by smoking status*. Epidemiology; 2: 145-148. 1991.
54. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. *Systematic population-based assessment of cancer risk in firstdegrees relatives of cancer probands*. J Natl Cancer Pathol; 86: 1600-1608. 1994.
55. Kiemeny LA, Moret NC, Witjes JA, Schoenberg MP, Tulinius H. *Familial transitional cell carcinoma among the population of Iceland*. J Urol; 157: 1649-1651. 1997.
56. Plna C, Hemminki K. *Familial bladder cancer in the national Swedish family cancer database*. J Urol; 166: 2129-2133. 2001.
57. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, Hulsbergen-van de Kaa C, Verbeek AL, Kiemeny LA. *Familial aggregation of urothelial cell carcinoma*. Int J Cancer; 98: 274-278. 2002.
58. García-Closas M, Malats N, Silverman D, Dosemeci M, Kogevinas M, Hein DW, Tardón A, Serra C, Carrato A, García-Closas R, Lloreta J, Castaño-Vinyals G, Yeager M, Welch R, Chanock S, Chatterjee N, Wacholder S, Samanic C, Torà M, Fernández F, Real FX, Rothman N. *NAT2 slow acetylation, GSTM1 null genotype, and risk of bladder cancer: results of the Spanish Bladder Cancer Study and meta-analyses*. Lancet; 366: 649-59. 2005.
59. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jöckel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P. *Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pool analysis of 11 case-control studies*. Int J Cancer; 86: 289-94. 2000.
60. Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Malvezzi M, La Vecchia C. *Mechanisms of disease: The epidemiology of bladder cancer*. Nat Clin Pract Urol; 3: 327-40. 2006.
61. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K. *Cancer risks in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels*. Int J Cancer; 105: 108-112. 2003.
62. Cremonuzzi DC, Silva RA, del Pilar Díaz M, Valentich MA, Eynard AR. *Dietary polyunsaturated fatty acids (PUFA) differentially modulate melamine-induced preneoplastic urothelial proliferation and apoptosis in mice*. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids; 64:151-9. 2001.
63. Cremonuzzi DC, Díaz MP, Valentich MA, Eynard AR. *Neoplastic and preneoplastic lesions induced by melamine in rat urothelium are modulated by dietary polyunsaturated fatty acids*. Food Chem Toxicol; 42:1999-2007. 2004.

64. Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Fuchs A, Bergoglio R, Tello EE, Nicolli H, Smith AH. *Bladder cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Argentina*. Epidemiology;7:117-24. 1996.
65. Bongiovanni GA, Soria EA, Eynard AR. *Effects of the plant flavonoids silymarin and quercetin on arsenite-induced oxidative stress in CHO-K1 cells*. Food Chem Toxicol; 45: 971-976. 2007.
66. Soria EA, Eynard AR, Quiroga PL, Bongiovanni GA. *Differential effects of quercetin and silymarin on arsenite-induced cytotoxicity in two human breast adenocarcinoma cell lines*. Life Sci; 81: 1397-1402. 2007.
67. Berenblum I y Shubick P. *A new qualitative approach to the study of the stages of chemical carcinogenesis in the mouse skin*. Br J Cancer; 1: 383-39. 1947.
68. Steinmaus CM, Nunez S, Smith AH. *Diet and bladder cancer: a meta-analysis of six dietary variables*. Am J Epidemiol; 151: 693-702. 2000.
69. Nagano J, Kono S, Preston DL, et al. *Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors*. Int J Cancer; 86: 132-138. 2000.
70. Balbi JC, Larrinaga MT, De Stefani E, Mendilaharsu M, Ronco AL, Boffetta P, Brennan P. *Foods and risk of bladder cancer: a case-control study in Uruguay*. Eur J Cancer Prev; 10:453-8. 2001.
71. Michaud DS, Pietinen P, Taylor PR, Virtanen M, Virtamo J, Albanes D. *Intakes of fruits and vegetables, carotenoids and vitamins A, E, C in relation to the risk of bladder cancer in the ATBC cohort study*. Br J Cancer; 87: 960-965. 2002.
72. Baena AV, Allam MF, Del Castillo AS, Díaz-Molina C, Requena Tapia MJ, Abdel-Rahman AG, Navajas RF. *Urinary bladder cancer risk factors in men: a Spanish case-control study*. Eur J Cancer Prev;15: 498-503. 2006.
73. Holick CN, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Michaud DS. *A prospective study of fish, marine fatty acids, and bladder cancer risk among men and women (United States)*. Cancer Causes Control;17:1163-73. 2006.
74. Hu J, La Vecchia C, DesMeules M, Negri E, Mery L; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Meat and fish consumption and cancer in Canada*. Nutr Cancer; 60:313-24. 2008.
75. Steineck G, Hagman U, Gerhardsson M, Norell SE. *Vitamin A supplements, fried foods, fat and urotelial cancer. A case-reference study in Stockholm in 1985-87*. Int J Cancer; 15: 1006-11. 1990.
76. Bates M, Hopenhayn C, Rey OA, Moore LE. *Bladder cancer and mate consumption in Argentina: A case-control study*. Cancer Lett; 246, 268-78. 2007.
77. De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Correa P, Ronco AL, Brennan P, Ferro G, Acosta G, Mendilaharsu M.. *Non-alcoholic beverages and risk of bladder cancer in Uruguay*. BMC Cancer; 7: 57. 2007.

78. Tavani A, La Vecchia C. *Coffee and cancer: a review of epidemiological studies*. Eur J Cancer Prev; 9: 241-256. 2000.
79. Sturgeon SR, Hartge P, Silverman DT, Kantor AF, Linehan WM, Lynch C, Hoover RN. *Associations between bladder cancer risk factors and tumor stage and grade at diagnosis*. Epidemiology 5, 218–225. 1994.
80. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. *Dietary patterns and risk of bladder cancer: a factor analysis in Uruguay*. Cancer Causes Control. 19:1243-9. 2008.
81. Gerber M. *The Comprehensive Approach to Diet: A Critical Review*. J Nutr; 131: 3051S–3055S. 2001.
82. Breslow NE, Day NE. *Statistical methods in cancer research. Vol I. The analysis of case-control studies*. Lyon, IARC; 32: 227-260. 1980.
83. Lezcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. *Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones*. Salud Pública de México; 43: 135-148. 2001.
84. Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. Second edition. Philadelphia, Ed. Lipincott-Raven, pp 93-114. 1998.
85. Thompson FE, Byers T. *Dietary assessment resource manual*. J Nutr 124: 2245s-2317s. 1994.
86. CIOMS/Consejo de Organismo Internacionales de Ciencias Médicas. *Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos*. [en línea] CIOMS, 2002 [Consultado 28/10/2004] Disponible en: http://www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm
87. Navarro A., Muñoz SE and AR Eynard. *Diet, feeding habits and risk of colo-rectal cancer in Córdoba, Argentina*. J Exp Clin Cancer Res;14:287-291. 1995.
88. Navarro A, Osella AR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro EA, Eynard AR. *Fatty acids, fibres and colorectal cancer risk in Córdoba, Argentina*. J Epidemiol Biostat; 4: 415-422. 1998.
89. Navarro A, Díaz MP, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. *Characterization of meat consumption and risk of colorectal cancer in Córdoba, Argentina*. Nutrition; 19: 7–10. 2003.
90. Navarro A, Muñoz SE, Diaz MP, P de Fabro S, Cristaldo PE, Eynard AR. *Meat cooking habits and risk of colorectal cancer in Cordoba, Argentina*. Nutrition 20, 873–877. 2004.
91. Navarro A, Cristaldo PE, Andreatta MM, Muñoz SE, Díaz MP, Lantieri MJ, Eynard AR. *Atlas de Alimentos*. Editorial de la Universidad Nacional de Córdoba. 2007.
92. Ronco AL, De Stefani E, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G y Mendilaharsu M. *Food patterns and risk of breast cancer: A factor study in Uruguay*. Int J Cancer; 119: 1672-1678. 2006.
93. Lema SN, Longo EN, Lopresti A. *Guías Alimentarias para la población Argentina. Manual de Multiplicadores*. 1º ed, 2º reimp. Buenos Aires, AADyND. 2006.

94. Navarro A, Cristaldo PE, Díaz MP, Eynard AR. *Atlas fotográfico de alimentos para cuantificar el consumo de alimentos y nutrientes en estudios nutricionales epidemiológicos en Córdoba, Argentina*. Rev Fac Cienc Med Córdoba; 57: 67-74. 2001.
95. Navarro A, Osella AR, Guerra V, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. *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: 203–208. 2001.
96. Cervera P, Clapes J, Rigolfas R. *Alimentación y Dietoterapia*. 2º Edición. España, Editorial Interamericana Mc Graw-Hill. 1993.
97. Vinocur P. *Metodología de la Investigación Evaluativa* En: *Evaluación de un programa de alimentación escolar: el caso argentino*. Buenos Aires, OPS/OMS. Capítulo II. P. 9-19. 1990.
98. Dean AG, Dean JA, Burton A and Dicker R. *Epi Info Version 5. A Word Processing, Database and Statics System for Epidemiology*. Washington, O.P.S./O.M.S. 1992.
99. Peyrano M, Gigena J, Muñoz S, Lantieri M, Eynard A and Navarro A. *A computer software system for the analysis of Dietary data in cancer epidemiological research*. Int. Proc. Div.: 381-384, Bologna, Italy. Editors M.Moraes, R. Brentani and R. Bevilaqua. Monduzzi Editore. 1998.
100. Moschetti E, Ferrero S, Palacio M, Ruiz S. *Estadística para las Ciencias de la Vida*. Río Cuarto, Fundación de la Universidad Nacional de Río Cuarto. 2000.
101. Jacobs DR Jr, Gross MD, Tapsell LC. *Food synergy: an operational concept for understanding nutrition*. Am J Clin Nutr; 89:1543S-1548S. 2009.
102. Manly, VEJ. *Multivariate Statifical*. New York, Ed. Chapman.1986.
103. Lebart L, Morineau A, Piron M. *Stastistique exploratorie multidimensionnelle*. París, Ed. Dunod. 1997.
104. Johnson RA, Wichern DW. *Applied Multivariate Statistical Analysis*. 3rd Edition, United Kingdom, Prentice Hall. 1992.
105. Potter, J. *Food, Nutrition and the prevention of Cancer: A global Perspective*. World Cancer Research Fund. American Institute Cancer Research. USA, Banta Book Group, Pags. 54-69. 1997.
106. Mc Cullagh P, Nelder JA. *Binari data* En: *Generalized Linear Models*. London, Editorial Chapman and Hall, pp 98-135. 1989.
107. Muñoz SE, Navarro A, Lantieri MJ, Fabro ME, Peyrano MG, Ferraroni M, Decarli A, La Vecchia C, Eynard AR. *Alcohol, methylxantine-containting beverages, and colorectal cancer in Córdoba, Argentina*. Eur J Cancer Prev; 7: 207-213. 1998.
108. Bengió RH, Pautasso OS, Kerkebe R y Juaneda R. *Urología razonada*. 2a. Edición. Rosario, Editorial Corpus, pp. 198-210. 2004.

109. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco AL, Aune D, Acosta G, Mendilaharsu M, Brennan P, Ferro G. *Dietary patterns and risk of cancer: a factor analysis in Uruguay*. Int J Cancer;124:1391-7. 2009.
110. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. *Artificial Sweetener consumption and Urinary Tract Tumors in Cordoba, Argentina*. Prev Med; 47: 136-139. 2008.
111. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Gutiérrez LP, Mendilaharsu M. *Nutrient patterns and risk of lung cancer: a factor analysis in Uruguayan men*. Lung Cancer;61:283-91. 2008.
112. Iscovich J, Castelletto R, Esteve J, Muñoz N, Colanzi R, Coronel A, Deamezola I, Tassi V, Arslan A. *Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina*. Int J Cancer. 40:734-40. 1987.
113. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. *Dietary patterns and risk of laryngeal cancer: an exploratory factor analysis in Uruguayan men*. Int J Cancer;121:1086-91.2007.
114. Jemal A, Siegal R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. *Cancer statistics*. CA: Cancer J Clin; 58: 71–76. 2008.
115. UICC-Unión Internacional Contra el Cáncer. *Prevención del cáncer: Estrategias basadas en la evidencia. Una guía de la UICC para América Latina*. Ginebra, UICC, pp. 42-45 y 166-183, 2006.
116. Kogevinas M, Boffetta P, Pearce N. *Occupational exposure to carcinogens in developing countries*. En: Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M (eds). Occupational cancer in developing countries. IARC Scientific Publications N° 129. Lyon, IARCPress; pp. 63-91. 1994.
117. Castleman BI, Navarro V. *International mobility of hazardous products, industries and wastes*. An Rev Public Health; 8: 1-19. 1987.
118. Hayes RB, Friedell GH, Zahm SH, Cole P. *Are the known bladder cancer risk-factors associated with more advanced bladder cancer?* Cancer Causes Control; 4: 157-62. 1993.
119. Hemelt M, Yamamoto H, Cheng KK, Zeegers MP. *The effect of smoking on the male excess of bladder cancer: A meta-analysis and geographical analyses*. Int J Cancer 15; 124:412-9. 2009.
120. Maire B, Lioret S, Gartner A, Delpeuch F. *Nutritional transition and non-communicable diet-related chronic diseases in developing countries*. Sante; 12:45-55. 2002.
121. Holmboe-Ottesen G. *Global trends in food consumption and nutrition*. Tidsskr Nor Laegeforen;120:78-82. 2000.
122. Shetty P, Schmidhuber J. *Introductory lecture the epidemiology and determinants of obesity in developed and developing countries*. Int J Vitam Nutr Res;76:157-62. 2006.

123. Aballay LR, Osella AR, Celi A, Díaz MP. *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*; doi:10.1016/j.orcp.2009.01.001. 2009.
124. Ambrosini GL, Fritschi L, de Klerk NH, Mackerras D, Leavy J. *Dietary patterns identified using factor analysis and prostate cancer risk: a case control study in Western Australia.* *Ann Epidemiol*;18:364-70. 2008.
125. Kolahtooz F, Ibiebele TI, van der Pols JC, Webb PM. *Dietary patterns and ovarian cancer risk.* *Am J Clin Nutr*;89:297-304. 2009.
126. De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Mendilaharsu M. *Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay.* *Gastric Cancer*;7:211-20. 2004.
127. Edefonti V, Decarli A, La Vecchia C, Bosetti C, Randi G, Franceschi S, Dal Maso L, Ferraroni M. *Nutrient dietary patterns and the risk of breast and ovarian cancers.* *Int J Cancer*;122:609-13. 2008.
128. Flood A, Rastogi T, Wirfält E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. *Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans.* *Am J Clin Nutr*;88:176-84. 2008.
129. Satia JA, Tseng M, Galanko JA, Martin C, Sandler RS. *Dietary patterns and colon cancer risk in Whites and African Americans in the North Carolina Colon Cancer Study.* *Nutr Cancer*;61:179-93. 2009.
130. Agurs-Collins T, Rosenberg L, Makambi K, Palmer JR, Adams-Campbell L. *Dietary patterns and breast cancer risk in women participating in the BlackWomen's Health Study.* *Am J Clin Nutr*;90(3):621-8. 2009.
131. Zaridze DG, Nekrasova LI, Basieva TK. *Increased risk factors for the occurrence of bladder cancer.* *Vopr Onkol*; 38:1066-73. 1992.
132. Reddy BS, Cohen LA, McCoy GD, Hill P, Weisburger JH, Wynder EL. *Nutrition and its relationship to cancer.* *Adv Cancer Res.* 32:237-345. 1980.
133. Simopoulos AP. *The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids.* *Biomed Pharmacother* 56: 365–379. 2002.
134. Thiébaud AC, Chajès V, Gerber M, Boutron-Ruault MC, Joulin V, Lenoir G, Berrino F, Riboli E, Bénichou J, Clavel-Chapelon F. *Dietary intakes of omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids and the risk of breast cancer.* *Int J Cancer*;124:924-31. 2009.
135. Yurawecz MP, Mossoba MM, Kramer JKG, Pariza MW Nelson GJ (Eds.). *Advances in Conjugated Linoleic Acid Research.* AOCS Press, Champaign. 1999.

136. Eynard AR, Lopez CB. *Conjugated linoleic acid (CLA) versus saturated fats/cholesterol: their proportion in fatty and lean meats may affect the risk of developing colon cancer*. *Lipids Health Dis*; 29:2-6. 2003.
137. Hernández RA. *Carne Argentina: Una especialidad*. INTA, Publicación técnica N° 38. 2002.
138. Ha YL, Storkson J, Pariza MW. *Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid*. *Cancer Res* 15; 50:1097-101. 1990.
139. Hubbard NE, Lim D, Erickson KL. *Beef tallow increases the potency of conjugated linoleic acid in the reduction of mouse mammary tumor metastasis*. *J Nutr*;136:88-93. 2006.
140. Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. 2007. *Conjugated linoleic acid isomers and cancer*. *J Nutr*;137:2599-607.
141. Lee KW, Lee HJ, Cho HY, Kim YJ. *Role of the conjugated linoleic acid in the prevention of cancer*. *Crit Rev Food Sci Nutr*.;45:135-44. 2005.
142. Bhattacharya A, Banu J, Rahman M, Causey J, Fernandes G. *Biological effects of conjugated linoleic acids in health and disease*. *J Nutr Biochem*;17:789-810. 2006.
143. Wakai K, Takashi M, Okamura K, Yuba H, Suzuki K, Murase T, Obata K, Itoh H, Kato T, Kobayashi M, Sakata T, Otani T, Ohshima S, Ohno Y. *Foods and nutrients in relation to bladder cancer risk: a case-control study in Aichi Prefecture, Central Japan*. *Nutr Cancer*; 38:13-22. 2000.
144. Zeegers MP, Kellen E, Buntinx F, van den Brandt PA. *The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review*. *World J Urol*; 21:392-401. 2004.
145. Moyad MA. *Bladder cancer prevention. Part I: what do I tell my patients about lifestyle changes and dietary supplements?* *Curr Opin Urol*; 13:363-78. 2003.
146. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. *Micronutrient Intake and Risk of Urothelial Carcinoma in a Prospective Danish Cohort*. *Eur Urol*; 56: 764–770. 2009.
147. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. *Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer*. *Chem Biol Interact*;160:1–40. 2006.
148. Silberstein JL y Kellogg Parsons J. *Evidence-based Principles of Bladder Cancer and Diet*. *Urology, Article in press*. 2009.
149. Ames BN. *Cancer prevention and diet: help from single nucleotide polymorphism*. *Proc Natl Acad Sci USA*; 96: 12810-12815. 1999.
150. Bruemmer B, White E, Vaughan TL, Cheney CL. *Fluid intake and the incidence of bladder cancer among middle-aged men and women in a three-county area of western Washington*. *Nutr Cancer*; 29:163-8. 1997.
151. Celotti E, Ferrarini R, Zironi R, Conte LS. *Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone*. *J Chromatogr A*; 730:47–52. 1996.

152. Jang M, Pezzuto JM. *Cancer chemopreventive activity of resveratrol*. *Drugs Exp Clin Res*;25:65–77. 1999.
153. Bishayee A. *Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials*. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*;2:409-18. 2009.
154. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. *Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms*. *Arch Biochem Biophys*;486:95-102. 2009.
155. Jiang X, Castelao JE, Groshen S, Cortessis VK, Ross RK, Conti DV, Gago-Dominguez M. *Alcohol consumption and risk of bladder cancer in Los Angeles County*. *Int J Cancer*; 121:839-45. 2007.
156. Pelucchi C, La Vecchia C. *Alcohol, coffee, and bladder cancer risk: a review of epidemiological studies*. *Eur J Cancer Prev*;18:62-8. 2009.
157. Ma Y, Bertone ER, Stanek III EJ, Reed GW, Hebert JR, Cohen NL, Merriam PA, and Ockene IS. *Association between Eating Patterns and Obesity in a Free-living US Adult Population*. *Am J Epidemiol*;158:85–92. 2003.
158. Koebnick C, Michaud D, Moore SC, Park Y, Hollenbeck A, Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Leitzmann MF. *Body mass index, physical activity, and bladder cancer in a large prospective study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 17:1214-21. 2008.
159. Kamangar F, Schantz MM, Abnet CC, Fagundes RB, Dawsey SM. *High levels of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons in mate drinks*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;17:1262-8. 2008.
160. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Savoldelli R, Franceschi S. *Genital and urinary tract diseases and bladder cancer*. *Cancer Res* 51:629–631. 1991.
161. Rapp K, Schroeder J, Klenk J, Ulmer H, Concin H, Diem G, Oberaigner W, Weiland SK. *Fasting blood glucose and cancer risk in a cohort of more than 140,000 adults in Austria*. *Diabetologia*;49: 945-52. 2006.
162. Riboli E, González CA, López-Abente G, Errezola M, Izarzugaza I, Escolar A, Nebot M, Hémon B, Agudo A. *Diet and bladder cancer in Spain: a multi-centre case-control study*. *Int J Cancer*; 49:214-9. 1991.
163. Navarro A, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro E y Eynard AR. *Composicion de ácidos grasos saturados e insaturados en alimentos de consumo frecuente en Argentina*. *Arch Latinoam Nutr* 47: 276-281. 1997.
164. Radosavljević V, Ilić M, Janković S, Djokić M. *Diet in bladder cancer ethiopathogenesis*. *Acta Chir Iugosl*; 52:77-82. 2005.
165. Weihrauch MR, Diehl V. *Artificial sweeteners – do they bear a carcinogenic risk?* *Ann. Oncol*; 15: 1460–1465. 2004.

166. Sommer F, Klotz T, Schmitz-Drager BJ. *Lifestyle issues and genitourinary tumours*. World J Urol; 21: 402–413. 2004.
167. Moller-Jensen O, Knudsen JB, Sorensen BL, Clemmesen J. *Artificial sweeteners and absence of bladder cancer risk in Copenhagen*. Int J Cancer; 5: 577–582. 1983.
168. Wakai K, Ohno Y, Obata K, Aoki K. *Prognostic significance of selected lifestyle factors in urinary bladder cancer*. Jpn J Cancer Res; 84: 1223–1229. 1993.
169. Bright G. *Low-calorie sweeteners – from molecules to mass markets*. World Rev Nut Diet, 85: 3-9. 1999.
170. Cohen SM, Cano M, Garland EM, St. John M, Arnold LL. *Urinary and urothelial effects of sodium salts in male rats*. Carcinogenesis; 16: 343–348. 1995.
171. Zurlo J, Squire RA. *Is saccharin safe? Animal testing revisited*. J Natl Cancer Inst; 90: 2–3. 1998.
172. Cohen SM, Arnold LL, Cano M, Ito M, Garland EM, Shaw RA. *Calcium phosphate-containing precipitate and the carcinogenicity of sodium salts in rats*. Carcinogenesis; 21: 783–792. 2000.
173. Soffritti M, Belpoggi F, Degli Esposti D, Lambertini L, Tibaldi E, Rigano A. *First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague–Dawley rats*. Environ. Health Persp. 114: 379–385. 2006.
174. Andreatta MM, Navarro A, Eynard AR. *Urinary Tract Tumors, Biology and Risk for Artificial Sweeteners Use with Particular Emphasis on some South American Countries*. Curr Nutr Food Sci; 4: 185-195. 2008.

ANEXO 1

Encuesta alimentaria

Se anexa a continuación formulario de encuesta.

ANEXO 2

Aspectos Éticos

Se anexa a continuación copia de los siguientes documentos:

- Notas de aprobación del proyecto de Tesis Doctoral del *Comité de Bioética* de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNC y del *Comité Institucional de Ética de Investigación en Salud – Polo Hospitalario* del Ministerio de Salud de la provincia de Córdoba.
- Consentimiento informado.

ANEXO 3

Construcción de la variable nivel socio-económico

Estratos Sociales	Situaciones Ocupacionales	Niveles educativos
ALTO	A	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa 6 Universitaria o Terciaria
	B	6 Universitaria o Terciaria
MEDIO - ALTO	A	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta
	B	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
	C	6 Universitaria o Terciaria
MEDIO	B	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta
	C	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
	D	6 Universitaria o Terciaria
BAJO	C	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta
	D	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta 3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
	E	3 Primaria completa 4 Secundaria incompleta 5 Secundaria completa
CARENCIADO	E	1 Sin instrucción 2 Primaria incompleta

Situaciones ocupacionales:

Situación ocupacional A:

1. Profesionales universitarios.
2. Dirigentes de empresas.
3. Funcionarios públicos superiores y oficiales de las fuerzas armadas y de seguridad.
4. Directores y gerentes de comercio.
5. Directores, jefes de administradores de campo.
6. Rentistas.
7. Técnicos y ocupaciones asimiladas cuando son patronos.
8. Comerciantes propietarios, con más de 5 empleados.
9. Propietarios de hoteles, bares, restaurantes, con más de 5 empleados.
10. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional B:

1. Directores y profesionales de nivel secundario.
2. Directores y maestros de nivel primario y jardín de infantes.
3. Jefes de compras, jefes de ventas, supervisores de ventas.
4. Técnicos y ocupaciones asimiladas, cuando son trabajadores por cuenta propia.
5. Propietarios de comercios que tienen hasta 5 empleados.
6. Propietarios de hoteles, bares y restaurantes que tienen hasta 5 empleados.
7. Propietarios o poseedores de explotaciones agrícolas que tienen hasta 5 empleados.
8. Propietarios de pequeños talleres e industrias hasta 5 empleados.
9. Propietarios de vehículos de transporte, patronos.
10. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional C:

1. Jefes de correo, empleados de oficinas, de estaciones de servicios de transporte y comunicaciones.
2. Empleados de contabilidad, cajeros, operadores de máquinas de computación.
3. Agentes de bolsa, cambio, seguros, venta de publicidad, inmobiliarios, comisionistas, agentes compradores, despachantes de aduana, gestores, martilleros públicos, rematadores, tasadores, representantes de fábricas, vendedores de comercio, visitantes médicos.
4. Jefes de conserjería de hotel, de cocina, *mâitres*.
5. Suboficiales de las fuerzas armadas y de seguridad.
6. Trabajadores especializados de los servicios.

7. Capataces en actividades agrícolas, forestales y pesqueras.
8. Jefes de plantas industriales, supervisores, capataces, jefes de mantenimiento, encargados de turno.
9. Técnicos y ocupaciones asimiladas cuando son asalariadas.
10. Propietarios de comercio, cuando no tienen empleados (y por lo tanto son trabajadores por cuenta propia)
11. propietarios o poseedores de explotaciones agrícolas, cuando son trabajadores por cuenta propia o trabajan solamente con familiares.
12. Propietarios de pequeños talleres o industrias cuando son trabajadores por cuenta propia o trabajan con familiares.
13. Propietarios de vehículos de transporte, trabajadores por cuenta propia.
14. Obreros especializados con obra social.
15. Religiosos.
16. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional D:

1. Carteros, mensajeros, guardas de trenes y telegrafistas.
2. Obreros especializados sin cobertura social.
3. Empleados administrativos públicos y privados, archiveros, empleados de oficinas de viajes, mecanógrafos, recepcionistas, taquígrafos, teletipistas, telefonistas, secretarias.
4. Conductores de vehículos de transporte.
5. Obreros agropecuarios especializados con cobertura social
6. Peones agropecuarios con cobertura social.
7. Peones no agropecuarios con cobertura social.
8. Personal de servicio doméstico con cobertura social.
9. Otros trabajadores de los servicios con cobertura social.
10. Trabajadores por cuenta propia en actividades agrícolas que cuentan con cobertura social.
11. Jubilados en alguna de estas categorías.

Situación ocupacional E:

1. Obreros agropecuarios sin cobertura social.
2. Peones agropecuarios sin cobertura social.
3. Peones no agropecuarios sin cobertura social.
4. Personal de servicio doméstico sin cobertura social.
5. Otros trabajadores de los servicios sin cobertura social.

6. Trabajadores por cuenta propia en actividades agrícolas que no cuentan con cobertura social.
7. Desocupados.
8. Personas sin ocupación regular.

Niveles Educativos:

1. **Sin instrucción:** todos aquellos jefes de hogar que nunca concurrieron a la escuela primaria, junto con aquellos que habiendo comenzado a cursarla aprobaron como máximo segundo grado.
2. **Primaria incompleta:** todos los jefes de hogar que habiendo aprobado como mínimo el tercer grado de la escuela primaria no alcanzaron a terminarla.
3. **Primaria completa:** aquellos jefes de hogares familiares que terminaron la escuela primaria sin ingresar a la secundaria.
4. **Secundaria incompleta:** aquellos jefes de hogar que habiendo ingresado a la escuela secundaria, no terminaron este nivel.
5. **Secundaria completa:** todos aquellos jefes de hogar que han completado los estudios secundarios y no han iniciado estudios universitarios o terciarios.
6. **Universitaria o terciaria:** aquellos jefes de hogar que han iniciado y/o terminado estudios de nivel superior.

ANEXO 4

PRESENTACIONES EN REUNIONES CIENTÍFICAS

Se consignan aquellas realizadas durante el período de desarrollo de la Tesis:

Consumo de aceites y grasas alimentarias y desarrollo de Tumores de Vías Urinarias (TVU) en Córdoba (Argentina). Navarro A, Muñoz SE, Alberto M, Andreatta MM, Bordese M, Pozzer L, Pereyra S, Lantieri MJ, Eynard AR. VI JORNADAS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, 02/12/05.

Efectos del consumo de Endulzantes Artificiales en el riesgo de desarrollar Tumores de Vías Urinarias en Córdoba, Argentina. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Pautasso OS, Eynard AR. CONGRESO ARGENTINO DE UROLOGÍA 2007. XLIV Congreso de la Sociedad Argentina de Urología – XXXVII Congreso de la Federación Argentina de Urología – Simposio de la Confederación Americana de Urología – XXVII Jornadas Rioplatenses de Urología – 105th Annual Meeting of the New York Section AUA. Buenos Aires, 13/11/07.

Consumo habitual de endulzantes artificiales y riesgo de tumores en las vías urinarias. Andreatta MM. Conferencia por invitación. JORNADAS de ACTUALIZACION en UROLOGIA 2008. V SIMPOSIO de ENFERMERÍA e INSTRUMENTACIÓN. I SIMPOSIO de NUTRICIÓN. Córdoba, 08/08/2008.

Artificial Sweetener habitual use and risk for urinary tract tumors in Cordoba, Argentina. Navarro A, Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. WORLD CANCER CONGRESS OF INTERNATIONAL UNION AGAINST CANCER. Ginebra, Suiza, 30/08/2008.

Representaciones Sociales sobre la relación alimentación – cáncer de adultos cordobeses. Navarro A, Andreatta MM, Orlando MF, Vaudagna MF. IX JORNADAS DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA, FCM, UNC. Córdoba, 03/12/2008.

Patrón Alimentario y riesgo de desarrollar tumores de vías urinarias en Córdoba, Argentina. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay L, Pautasso OS, Eynard AR. CONGRESO ARGENTINO DE UROLOGÍA 2009. XLVI Congreso de la Sociedad Argentina de Urología – XXXIX Congreso de la Federación Argentina de Urología. Buenos Aires, 08/10/2009.

Tumores de vías urinarias y consumo de micronutrientes. Enfoque de riesgo en presencia de colinealidad. Román MD, Roqué FI, Muñoz SE, Andreatta MM, Navarro A, Díaz MP. V JORNADAS INTERNACIONALES DE SALUD PÚBLICA, Escuela de Salud Pública, FCM, UNC. Córdoba, 26/11/2009.

ANEXO 5

TRABAJOS PUBLICADOS DURANTE EL DESARROLLO DE LA TESIS

Lista de trabajos publicados y en consideración (se anexan las separatas):

Atlas de Alimentos. Navarro Alicia, Cristaldo Patricia E, Andreatta María M, Muñoz Sonia E, Díaz María P, Eynard Aldo R. ISBN 978-950-33-0600-0. 83 páginas. Publicaciones Universidad Nacional de Córdoba. 2007.

Artificial Sweetener consumption and Urinary Tract Tumors in Cordoba, Argentina. Andreatta MM, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR, Navarro A. **Prev Med**, 47: 136-139, 2008.

Urinary Tract Tumors, Biology and Risk for Artificial Sweeteners use - with particular emphasis on some South American countries. Andreatta MM, Navarro A, Eynard AR. **Curr Nutr Food Sci**, 4: 185-195, 2008.

Dietary Patterns and Food Groups are linked to the risk of Urinary Tract Tumors in Argentina. Andreatta MM, Navarro A, Muñoz SE, Aballay L, Eynard AR. 2009. *Manuscrito en consideración.*