Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce
Programa de Salud Pública
Programa Doctoral

TESIS DOCTORAL

Estudio Piloto: Asociación Entre Patrón Dietético Prudente y Daños en la Reparación de ADN en Pacientes con Neoplasia Colorrectal

Por

Yaritza Díaz Algorri, B.S., M.S.

Octubre, 2013
Ponce, Puerto Rico

DIsertación Doctoral sometida al Programa Graduado de Salud Pública de la Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce para optar por el grado de Doctor en Salud Pública con Especialidad en Epidemiología

PONCE SCHOOL OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES

PUBLIC HEALTH PROGRAM

ESTUDIO PILOTO: ASOCIACIÓN ENTRE PATRÓN DIETÉTICO PRUDENTE Y DAÑOS EN LA REPARACIÓN DE ADN EN PACIENTES CON NEOPLASIA COLORRECTAL

Por

Yaritza Díaz Algorri, Dr.Ph, MS

Nosotros, los miembros del Comité de Disertación Doctoral de la estudiante Yaritza Díaz Algorri, certificamos que la investigación sometida por ésta cumple con los requisitos para las disertaciones doctorales establecidos por el Programa de Salud Pública de la Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce, para optar por el Grado de Doctor en Salud Pública con Especialidad en Epidemiología y para que así conste firmamos certificando la aprobación de la misma.

_____	22 de octubre de 2013
Dra. Carolina Álvarez Garriga Director del Comité de Disertación	Fecha
_____	22 de octubre de 2013
Dr. Manuel Bayona Miembro del Comité de Disertación	Fecha
_____	22 de octubre de 2013
Dra. Mayra L. Roubert Rivera Miembro del Comité de Disertación	Fecha

22 de octubre de 2013

Dra. Marcia R. Cruz Correa
Asesora

Fecha

22 de octubre de 2013

Dra. Vivian Green
Coordinadora Programa Doctoral

Fecha

22 de octubre de 2013

Dra. E. Anne Peterson
Directora Programa de Salud Pública

Fecha

PONCE SCHOOL OF MEDICINE AND HEALTH SCIENCES

PUBLIC HEALTH PROGRAM

Certificación de Autoría

Yo, **Yaritza Díaz Algorri**, certifico que la Disertación Doctoral titulada **"Estudio piloto: Asociación entre patrón dietético prudente y daños en la reparación de ADN en pacientes con neoplasia colorrectal**, la cual presento como requisito para optar al Grado del Doctor en Salud Pública con especialidad en Epidemiología del Programa de Salud Pública de la Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce, el día 22 de octubre de 2013, a las 10:30 de la mañana es el producto de mi investigación. Así mismo, doy fe que este trabajo es uno original e inédito.

17 de octubre de 2013

Yaritza Díaz Algorri

Fecha

Resumen

El cáncer colorrectal está fuertemente influenciado por la dieta. Cambios en la dieta y en los estilos de vida podrían reducir aproximadamente el 70% de la incidencia de este tipo de cáncer. Sin embargo, la naturaleza de la dieta es compleja y por lo tanto es difícil establecer asociaciones entre dieta y carcinogénesis. Estudios epidemiológicos sobre la asociación entre dieta y el riesgo de desarrollar inestabilidad de microsatélite en el colon proveen resultados inconsistentes. En Puerto Rico, no se han realizado estudios epidemiológicos que evalúen la asociación entre dieta prudente e inestabilidad de microsatélite en pacientes con neoplasia colorrectal.

En esta investigación se revisó la literatura científica además de estudiar el fenotipo clínico-patológico de los pacientes con neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite a través de un diseño transversal de casos. También se comparó la prevalencia de un patrón de dieta prudente en pacientes con un diagnóstico de neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite y pacientes con un diagnóstico de neoplasia colorrectal y microsatélite estable atendidos en el Centro Médico de Puerto Rico. Se analizaron 84 casos de neoplasia colorrectal diagnosticados durante el periodo del 1 de enero de 2002 al 31 de octubre de 2012.

Para determinar la magnitud de la fuerza de asociación entre patrón de dieta prudente e inestabilidad de microsatélite se estimó el *Odds Ratio* (OR) mediante un intervalo de confianza al 95%. Se estimó la fuerza de asociación

(ORs) entre variables sociodemográficas, clínicas y estilos de vida e inestabilidad de microsatélite.

La prevalencia de inestabilidad de microsatélite fue de 6%. El 80% de los casos con neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite tenían una mediana de edad de 60 años o más, el 60% de los casos eran hombres y el 60% de los casos tenían historial familiar de cáncer colorrectal. Los tumores con inestabilidad de microsatélite mostraron ser en su mayoría adenocarcinomas/carcinoma intramucosal (80%), pobremente diferenciados (25%) y localizados en el lado proximal del colon (80%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre inestabilidad de microsatélite y colon proximal (p=0.02).

También se observó que las personas con un patrón dietético prudente tienen 14% (IC 95%: 0.09-8.50) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas sin este patrón dietético ajustando por las variables género y edad. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

Dados los patrones observados en esta investigación, se recomienda realizar un estudio utilizando un tamaño de muestra mayor. Si la asociación entre patrón de dieta prudente e inestabilidad de microsatélite es consistente en diversos estudios se deben re-evaluar las prácticas y recomendaciones para cáncer colorrectal.

Agradecimientos

Agradezco a todas las personas que colaboraron en la realización de este proyecto de investigación. Primeramente, gracias a Dios y a mi familia. Gracias, a mis mentores y consultores, los doctores Carolina Álvarez Garriga, Manuel Bayona, Mayra L. Roubert Rivera, Marcia R. Cruz Correa, Katherine L. Tucker y Luis Pericchi. Agradezco infinitamente su apoyo incondicional, tiempo, recomendaciones y consejos. Gracias, a la doctora Vivian Green, a la señora Ivette Ponce, a la Facultad y personal administrativo de la Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce por su apoyo y ayuda en este crecimiento académico y profesional. También agradezco al señor Freddie Hernández, de la biblioteca Conrado F. Asenjo del Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico y al equipo de la biblioteca de la Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce, por su ayuda en la búsqueda y recolección de los artículos científicos evaluados.

Dedicatoria

Este proyecto de investigación es dedicado a Dios y a mi familia. Gracias a Dios por todas las bendiciones recibidas. A mi madre, María E. Algorri por enseñarme a luchar por mis metas, ser perseverante y guiarme en todo momento. A mis tíos, Roberto Algorri, William Algorri, Leyla Reyes y Wilma González por su ayuda y apoyo incondicional. A Jeffrey Maldonado por la confianza, el apoyo y sus consejos. A la doctora Marcia R. Cruz Correa por su apoyo y guiarme en todo momento.

Tabla de contenido

	Página
Certificación de los mentores……	ii
Certificación de autoría……..	iv
Resumen……..……	v
Agradecimientos……..……	vii
Dedicatoria……...……	viii
Tabla de contenido…….……	ix
Lista de tablas……..	xiii
Lista de figuras……	xv
Capítulo I. Introducción	
1.1 Definición del cáncer colorrectal…….….	1
1.2 Definición de inestabilidad de microsatélite……...	1
1.3 Definición general de dieta……...	5
1.3.1 Patrón dietético.…….…….	9
1.4 Magnitud del problema…….	9
1.4.1 Cáncer colorrectal……...…….…….	9
1.4.2 Dieta…….……	10
1.5 Justificación….……..	14
1.6 Objetivos de la investigación……..	15
Capítulo II. Revisión de literatura	
2 Introducción……...	17
2.1 Patología del cáncer colorrectal……..……...	17
2.2 Síntomas del cáncer colorrectal…….……	19
2.3 Diagnóstico del cáncer colorrectal…….……	20
2.4 Pronóstico del cáncer colorrectal…….…..	20
2.5 Tratamiento del cáncer colorrectal…….……	21

Página

2.6 Epidemiología descriptiva……..……... 23
2.6.1 Sexo…… 23
2.6.2 Edad……... 24
2.6.3 Raza/grupo étnico…… 25
2.6.4 Lugar…….. 26
2.6.5 Tendencias seculares…….. 27
2.7 Factores de riesgo……... 28
2.7.1 Historial familiar…… 28
2.7.2 Condiciones inflamatorias del intestino…… 30
2.7.3 Diabetes mellitus…….. 31
2.7.4 Obesidad…… 37
2.7.5 Actividad física…….. 55
2.7.6 Tabaco……... 58
2.7.7 Uso de alcohol…….. 67
2.7.8 Aspirina…….. 74
2.8 Dieta…….. 78
2.8.1 Estudios de alteraciones genéticas colorrectales y dieta……... 100
2.8.2 Plausibilidad biológica……. 139
Capítulo III. Métodos
3 Introducción……. 143
3.1 Pregunta e hipótesis de investigación……. 143
3.1.1 Pregunta de investigación…….. 143
3.1.2 Hipótesis de investigación…….. 143
3.2 Objetivos…….…….…..... 143
3.2.1 Objetivo general……... 143
3.2.2 Objetivos específicos……..... 144
3.3 Diseño de estudio……... 145

Página

3.4 Población de estudio……..... 146
3.5 Criterios de inclusión y exclusión……. 147
3.5.1 Criterios de inclusión ……..... 147
3.5.2 Criterios de exclusión ……. 148
3.6 Grupo de estudio……. 148
3.7 Fuente de datos……... 151
3.7.1 Cuestionario…….……. 151
3.7.2 Informe de biopsia……... 152
3.7.3 Pruebas de inestabilidad de microsatélite…… 152
3.8 Base de datos…….. 152
3.9 Consentimiento informado y confidencialidad…… 154
3.10 Variables de estudio…….…. 154
3.11 Análisis estadístico…….……... 164
3.11.1 Análisis univariado…….…… 164
3.11.2 Análisis bivariado…….……..... 164
3.11.3 Análisis estratificado…….……. 167
3.11.4 Análisis multivariado …….…… 168
3.11.5 Recomendaciones del Dr. Pericchi …….…... 168
Capítulo IV. Resultados
4 Introducción……. 169
4.1 Análisis descriptivo…….……. 169
4.2 Análisis bivariado……..... 181
4.3 Análisis del patrón de dieta prudente…….. 191
4.4 Análisis del patrón de dieta no prudente……..… 191
4.5 Análisis Post Hoc …….……... 192
Capítulo V. Conclusiones, limitaciones y recomendaciones
5.1 Conclusiones……... 196
5.2 Limitaciones del estudio……...……. 204

Página

5.3 Fortalezas del estudio…….…… 207

5.4 Recomendaciones…….…….. 208

5.5 Reconocimientos del estudio piloto……..….. 210

Referencias…..……. 211

Apéndice……... 248

Definiciones ……..……..…….…… 249

Cartas de aprobación del Comité de Protección de Participantes Humanos en Investigación de la Escuela de Medicina & Ciencias de la Salud de Ponce……... 253

Cuestionario……..…….. 255

Lista de tablas

		Página
Tabla 2.6.2.1	Tasa de incidencia de cáncer colorrectal por grupo de edad en Puerto Rico, 2004-2008……	25
Tabla 3.6.1	Poder muestral……	149
Tabla 3.6.2	Puntuaciones asignadas a los alimentos……	150
Tabla 4.1.1	Características de los casos de cáncer colorrectal (n=84)……	170
Tabla 4.1.2	Comparación de las características sociodemográficas de los casos con inestabilidad de microsatélite y los casos de microsatélite estable……	172
Tabla 4.1.3	Comparación de las características clínicas de los casos con inestabilidad de microsatélite y los casos de microsatélite estable……	173
Tabla 4.1.4	Comparación de las características alimentarias de los casos con inestabilidad de microsatélite y los casos de microsatélite estable……..	175
Tabla 4.1.5	Comparación de los estilos de vida de los casos con inestabilidad de microsatélite y los casos de microsatélite estable……..	180
Tabla 4.2.1	Asociación entre inestabilidad de microsatélite y características sociodemográficas……..	181
Tabla 4.2.2	Asociación entre inestabilidad de microsatélite y características clínicas……..	183
Tabla 4.2.3	Asociación entre inestabilidad de microsatélite y características alimentarias……..	185

Página

Tabla 4.2.4	Asociación entre inestabilidad de microsatélite y estilos de vida……..	190
Tabla 4.3	Asociación entre inestabilidad de microsatélite y patrón dietético prudente……...	191
Tabla 4.4	Asociación entre inestabilidad de microsatélite y patrón dietético no prudente…….…	192
Tabla 4.5.1	Características de los casos de neoplasia colorrectal de acuerdo a la localización (n=81)….	193
Tabla 4.5.2	Comparación de las características clínicas de los casos de neoplasia en el colon proximal y los casos de neoplasia en el colon distal y/o recto….	195

Lista de figuras

		Página
Figura 2.1.1	Anatomía del colon y recto……..	18
Figura 3.3.1	Diseño del estudio: Estudio transversal de casos.	146

Capítulo I. Introducción

Este capítulo presenta una introducción sobre el cáncer colorrectal, la alteración genética colorrectal conocida como inestabilidad de microsatélite (MSI, por sus siglas en inglés) y la dieta. También se describe el problema que representa el cáncer colorrectal a nivel mundial, Estados Unidos y Puerto Rico. Por último, se expone la justificación del estudio.

1.1 Definición del cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal ocurre cuando las células malignas se desarrollan en el colon o en el recto. El cáncer colorrectal puede surgir debido a lesiones conocidas como pólipos adenomatosos. Estos pólipos son definidos como adenomas colorrectales que se desarrollan en la mucosa del intestino grueso y tienen el potencial de convertirse en carcinoma invasivo (Baron, 2002). La neoplasia colorrectal combina cáncer colorrectal y adenomas. El cáncer de colon tiene una frecuencia similar en hombres y mujeres; sin embargo, el cáncer de recto es dos veces más común en hombres (Potter y Hunter, 2002).

1.2 Definición de inestabilidad de microsatélite

Un subgrupo de casos de cáncer colorrectal se define por alteraciones en el tamaño de las regiones de microsatélite del ADN. Esta alteración se conoce con el nombre de inestabilidad de microsatélite debido al funcionamiento inadecuado del *DNA Mismatch Repair System* (MMR, por sus

siglas en inglés), y podría resultar debido a mutaciones en los genes MMR o comúnmente por la hipermetilación inducida de *MLH1* (*transcriptional silencing*) (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

La inestabilidad de microsatélite fue reportada por primera vez en el 1993. Esta representa la presencia de miles de alteraciones somáticas en las regiones de microsatélite en tumores colorrectales esporádicos y tumores de cáncer colorrectal hereditario (Ionov et al., 1993; Thibodeau, Bren y Schaid, 1993; Aaltonen et al., 1993; Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

Estas repeticiones se encuentran aproximadamente entre 10% a 15% de los casos de cáncer colorrectal esporádico y en la mayoría de los casos de origen familiar (Síndrome de Lynch) (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010). Se ha reportado que los casos de cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélite muestran menor incidencia de mutaciones en TP53 y la pérdida de heterozigosidad (LOH, por sus siglas en inglés), sin embargo, muestran mayor frecuencia de cáncer en el colon proximal (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010). Los casos familiares con inestabilidad de microsatélite tienen mutaciones germinales en los genes MMR, siendo comúnmente afectados los genes *MSH2*, *MLH1*, *PMS2* y *MSH6* (Parsons et al., 1993; Pellegrini, Argibay y Gómez, 2010; Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

Mutaciones germinales y mutaciones somáticas de los genes MMR inactivan los procesos de MMR, provocando la acumulación de alteraciones no reparadas por todo el genoma. Los genes mutados en tumores con inestabilidad de microsatélite podrían incluir genes con funciones en la

reparación del ADN (*RAD50*, *MSH3*, *MSH6* y *BLM*), apoptosis (*APAF1*, *BAX, BCL10* y *Caspase-5),* señales de transducción (*TGFßRII*, *ACTRII*, *IGFIIR*, *WISP-3*), ciclo celular (*PTEN* y *RIZ*) y el factor de transcripción (*TCF-4*). Añadir o eliminar nucleótidos en estas secuencias repetidas causa mutaciones resultando en la producción de una proteína truncada y por lo tanto inactivada. (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

En el 1997, el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), estableció un panel de referencia también conocido como panel de Bethesda para identificar aquellos marcadores de microsatélite que definen inestabilidad de microsatélite en cáncer colorrectal. El panel incluye dos mononucleótidos (*BAT25* y *BAT 26)* y tres dinucleótidos (*D2S123*, *D17S250* y *D5S346*). Se considera inestabilidad de microsatélite de bajo nivel (MSI-L, por sus siglas en inglés) cuando uno de los cinco marcadores muestra inestabilidad. Actualmente, existe una prueba comercial de cinco marcadores mononucleótidos para inestabilidad de microsatélite (*BAT 25*, *BAT26*, *NR21*, *NR22* y *NR24*). Algunos investigadores indican que esta prueba tiene mejor sensitividad y especificidad que el panel original de Bethesda. (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

El fenotipo puede variar de acuerdo a los marcadores utilizados. Cuando se utilizan marcadores mononucleótidos para la evaluación de la inestabilidad de microsatélite, los mismos muestran que los casos de cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélite ocurren principalmente en el colon proximal y son más frecuentes en mujeres de edad avanzada

(Malkhosyan et al., 2000; Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010). Las características histo-morfológicas son similares en casos familiares y esporádicos e incluyen infiltración linfocítica densa, secreción mucina e histología pobremente diferenciada (Jass, 2004; Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

La mayoría de los casos de cáncer colorrectal esporádico con inestabilidad de microsatélite se deben a metilación inducida de *MLH1* (*transcriptional silencing*). Esta hipermetilación ocurre como parte del *CpG island methylator phenotype pathway* (CIMP, por sus siglas en inglés) (Ahuja et al., 1997; Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010). Por otro lado, los casos de cáncer colorrectal hereditario con inestabilidad de microsatélite (casos de Síndrome de Lynch) son por inestabilidad cromosomal (CIN, por sus siglas en inglés) caracterizado por LOH, aneuploidía y mutaciones en TP53 (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

La inestabilidad de microsatélite se asocia con una mejor prognosis (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010). Sin embargo, ocho de once estudios que han evaluado la eficacia de las quimioterapias (5FU base, 5FU+FO, (5FU+LEV 5-FU base)) en pacientes con cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite han encontrado que estos pacientes no responden adecuadamente a dicho tratamiento (Vilar y Gruber, 2010). En un estudio realizado por Ribic y colegas (2003) se observó que los pacientes con cáncer colorrectal en etapa III, inestabilidad de microsatélite y tratamiento de quimioterapia (5-FU) tenían 42% (HR=1.42; IC 95%: 0.36-5.56) mayor riesgo

de morir que los pacientes sin inestabilidad de microsatélite. En el estudio también se observó que los pacientes con cáncer colorrectal en etapa II, inestabilidad de microsatélite y tratamiento de quimioterapia tenían tres veces (HR=3.28; IC 95%: 0.86-12.48) el riesgo de morir que los pacientes sin inestabilidad de microsatélite. Dicho estudio no alcanzó significancia estadística. Los aumentos en la mortalidad podrían estar relacionados a los efectos inmunosupresores de los tratamientos, lo cual podría contrarrestar el aumento de la inmunidad anti-tumoral observada en los pacientes con inestabilidad de microsatélite (Boland y Goel, 2010). Los agentes desmetilantes podrían ayudar a estos pacientes (Vilar y Gruber, 2010). Desmetilación en líneas celulares de colon indujo a la re-expresión de *MLH1* y *PMS2* y restableció la sensitividad a 5-FU (Arnold, Goel y Boland, 2003), sugiriendo que la desmetilación podría ser usada en conjunto con otros agentes terapeúticos para tratar la resistencia a dichos tratamientos en los pacientes con cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (Boland y Goel, 2010). Por último, la inestabilidad de microsatélite es una herramienta valiosa para ayudar a identificar individuos y familias con Syndrome de Lynch (Iacopetta, Grieu y Amanuel, 2010).

1.3 Definición general de dieta

Dieta proviene del griego *dayta*, que significa régimen de vida. Dieta se define como el consumo habitual de alimentos de un individuo. La dieta se establece de acuerdo al sexo, la edad y el estado de salud. Factores

geográficos, sociales, económicos y culturales influyen en la dieta. Una dieta adecuada aporta los nutrientes necesarios para el funcionamiento normal del cuerpo humano. Existen diversos tipos de dieta: vegetariana, carnívora y omnívora. Dietas hipocalóricas (modificadas en energía para tratar sobrepeso u obesidad), dietas hiperproteicas (aportan más proteínas a personas bajo peso o con anorexia), dietas hipoproteicas (aportan menos proteínas para tratar condiciones renales), dieta hiposódica (baja en sodio para tratar condiciones renales, cardiopatías o hipertensión), dieta sin gluten (para tratar personas con condición celíaca) y dieta alta en fibra dietaria (para estimular el movimiento intestinal).

El Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS, por sus siglas en inglés) y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América (USDA, por sus siglas en inglés) publican las Guías Alimentarias cada cinco años desde 1980. Las guías alimentarias del Departamento de Salud y Servicios Humanos y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos de América definen una dieta saludable como aquella que se concentra principalmente en frutas, verduras, granos integrales y productos lácteos libres de grasas o de bajo contenido graso. Esta incluye carnes magras, aves de corral, pescado, alubias, huevos y nueces y contiene pocas grasas saturadas, grasas *trans*, colesterol, sales y azúcares agregadas.

A continuación los niveles de la pirámide de acuerdo a las Guías Alimentarias del HHS y el USDA (USDA, 1996):

- Primer nivel: Es la base de la pirámide, estos alimentos provienen de granos. Proveen carbohidratos y otros elementos. Aquí se encuentran las pastas, el maíz, los cereales, el arroz, el pan, entre otros. Es preferible que no se consuman en forma refinada.
- Segundo nivel: Aquí se encuentran las plantas, los vegetales y las frutas. Son alimentos ricos en fibras, vitaminas y minerales. Se deben de ingerir de tres a cinco porciones de vegetales cada día y de dos a cuatro porciones de frutas.
- Tercer nivel: En este nivel se encuentran dos grupos, la leche y sus derivados y las carnes y los frijoles. Aquí se encuentran alimentos derivados de la leche como el yogurt, la leche y el queso. También se encuentra el grupo de proteínas como la carne de pollo, pescado, frijoles, lentejas, huevos, y nueces. Son alimentos ricos en minerales esenciales como el calcio y el hierro y las proteínas. Lo ideal es ingerir de dos a tres porciones de estos alimentos al día.
- Cuarto nivel: La punta de la pirámide, esto significa que de este grupo no se debe consumir mucho. Las grasas, los aceites, los postres y los dulces están aquí. La crema, los refrescos gaseosos (sodas), pasteles, repostería, los aderezos grasosos y las bebidas ricas en azúcares.

A continuación las recomendaciones nutricionales utilizando el plato como guía (USDA, 2013):

- En el grupo de las frutas (frutas y jugos de frutas 100%), a las mujeres y a los hombres de 51 años o más se les recomienda 1½ a 2 tazas diarias respectivamente.
- En el grupo de los vegetales (vegetales y jugos de vegetales 100%), a las mujeres y a los hombres de 51 años o más se les recomienda de 2 a 2½ tazas diarias respectivamente.
- En el grupo de los granos (al menos la mitad del consumo de éstos deberían ser integrales), a las mujeres y a los hombres de 51 años o más se les recomienda tres onzas diarias.
- En el grupo de las proteínas, (aves, carnes rojas, pescado) a las mujeres y a los hombres de 51 años o más se les recomienda de 5 a 5½ onzas diarias respectivamente.
- En el grupo de los lácteos (deberían ser bajos o libres de grasa), a las mujeres y a los hombres de 51 años o más se les recomienda tres tazas diarias.
- Se recomiendan aceites provenientes de vegetales y el consumo debe estar balanceado con la ingesta total de calorías.

1.3.1 Patrón dietético

De acuerdo al estudio de cohorte prospectivo de Makambi y colegas (2011) el patrón de dieta occidental se caracteriza por un consumo elevado de granos refinados, productos lácteos altos en grasas, carnes y carnes procesadas, huevos, margarina, mantequilla y mayonesa, papas fritas, dulces, refrescos y aperitivos. Sin embargo, el patrón de dieta prudente se caracteriza por un consumo elevado de vegetales crucíferos y otros vegetales, frutas, granos integrales, cereales, habichuelas, productos lácteos bajos en grasas, pescado y carnes blancas.

1.4 Magnitud del problema

1.4.1 Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal representa un problema importante de salud pública. Según el informe de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) publicado en el 2008, la tasa de incidencia ajustada por edad a nivel mundial fue 14.6 por cada 100,000 mujeres y 20.3 por cada 100,000 hombres (Globocan 2008, IARC). Las tasas de mortalidad ajustadas por edad correspondieron a 7.0 por cada 100,000 mujeres y 9.6 por cada 100,000 hombres (Globocan 2008, IARC). Los países con mayor incidencia de cáncer colorrectal se encuentran en Norte América, Europa y Oceanía, mientras que los países con menor incidencia de cáncer colorrectal se encuentran en Asia, África y Sur América (Center et al., 2009).

En los Estados Unidos el cáncer colorrectal representa la tercera causa más común de cáncer en hombres y mujeres. Según el Instituto Nacional del Cáncer, se diagnosticarán 142,820 casos nuevos de cáncer colorrectal y se registrarán 50,830 muertes por esta malignidad en los Estados Unidos en el 2013. La tasa de incidencia de cáncer colorrectal en los Estados Unidos durante el periodo 2005-2009 en mujeres fue de 40.2 por cada 100,000 y en hombres fue de 54.0 por cada 100,000 (SEER, 2012). Durante el periodo 2005-2009 las tasas de mortalidad fueron de 14.1 por cada 100,000 mujeres y de 20.2 por cada 100,000 hombres (SEER, 2012).

En Puerto Rico el cáncer colorrectal representa la segunda causa más común de cáncer en hombres y mujeres y es la segunda causa más común de muerte por cáncer en mujeres y la tercera en hombres. Durante el periodo 2004-2008 se reportó una tasa de incidencia ajustada por edad de 30.9 por cada 100,000 mujeres y 44.3 por cada 100,000 hombres. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad durante este mismo periodo correspondieron a 11.1 por cada 100,000 mujeres y 17.9 por cada 100,000 hombres (Registro Central de Cáncer de Puerto Rico, 2011).

1.4.2 Dieta

La dieta es un factor importante en el desarrollo de cáncer y es un factor clave en la prevención y el control de cáncer colorrectal. Casos de cáncer colorrectal podrían ser prevenidos con una dieta adecuada, actividad física

regular y peso adecuado unido a programas de cernimiento e intervención terapéutica temprana (polipectomía).

Actualmente, existen tres retos principales en la asociación entre dieta y cáncer colorrectal: (1) desarrollo de hipótesis sobre los mecanismos de las interacciones entre la dieta y la condición, (2) hipótesis sobre las dietas de alto riesgo incluyendo dietas con niveles elevados de carcinógenos o niveles bajos de factores anti carcinogénicos y (3) los mecanismos indirectos como la obesidad (Gunter y Leitzmann, 2006; Johnson y Lund, 2007).

La naturaleza de la dieta es compleja, por lo tanto, es difícil establecer asociaciones entre alimentación y carcinogénesis (Sung y Bae, 2010). Estudios epidemiológicos han provisto evidencia entre dieta y cáncer colorrectal (*World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research*, 2007; Sung y Bae, 2010). Los alimentos con fibra dietaria, el ajo, la leche y el calcio podrían ayudar en la prevención de cáncer colorrectal (Sung y Bae, 2010). El consumo elevado de carnes rojas y carnes procesadas, consumo elevado de alcohol, índice de masa corporal elevado y obesidad abdominal han sido asociados con cáncer colorrectal. Los disturbios metabólicos debido a un exceso en el balance de energía podrían contribuir al desarrollo de este tipo de cáncer (Sung y Bae, 2010).

El cáncer colorrectal está fuertemente influenciado por la dieta y cambios en la dieta y los estilos de vida podrían reducir aproximadamente en un 70% la incidencia de este tipo de cáncer (Platz et al., 2000; Willett, 2005; Haggar y Boushey, 2009). Los datos disponibles sobre frutas y vegetales

sugieren una reducción en el cáncer colorrectal pero la información es inconclusa (Key, 2011). Por lo tanto, es importante conocer los mecanismos biológicos de la asociación entre frutas y vegetales y cáncer colorrectal. Según Janout y Kollárová (2001) una dieta alta en grasas, especialmente proveniente de fuente animal, constituye un factor de riesgo. La existencia de una posible asociación entre grasa y cáncer colorrectal podría deberse a la degradación de sales biliares a potenciales carcinógenos que exponen a los colonocitos (Reddy et al., 1980; Narisawa et al., 1974; Larsson y Wolk, 2006).

Se ha observado una asociación entre carnes rojas y cáncer colorrectal. Las carnes rojas tienen hierro. De acuerdo con hipótesis probadas a nivel experimental, el hierro hemo de las carnes rojas daña la mucosa colónica y estimula la proliferación epitelial (Santarelli, Pierre y Corpet, 2008). El hierro puede actuar como un intraluminal pro oxidante (Lund et al., 1999; Johnson y Lund, 2007). La ingesta de carnes procesadas se ha asociado con compuestos nitrosos (NOCs, por sus siglas en inglés), muchos de los cuales son carcinógenos (Santarelli, Pierre y Corpet, 2008). La cocción de las carnes rojas a temperaturas elevadas podrían producir aminas heterocíclicas e hidrocarbonos aromáticos policíclicos explicando los mecanismos de dicha asociación (Larsson y Wolk, 2006). La mayoría de las carnes procesadas tienen niveles elevados de nitritos y nitratos. Estos en unión a las proteínas y al hierro hemo favorecen la producción de nitrosaminas mutagénicas derivadas en la corriente fecal (Bingham et al., 1996; Cross, Pollock y Bingham, 2003; Johnson y Lund, 2007).

El índice de masa corporal es una medida cruda de sobrepeso, sin embargo, el patrón de la distribución de la grasa puede ser un factor importante en la patogénesis de condiciones comórbidas con obesidad (Janssen, Katzmarzyk y Ross, 2004; Johnson y Lund, 2007). Los mecanismos entre obesidad y cáncer colorrectal envuelven procesos inflamatorios crónicos y asintomáticos en la mucosa colónica (Johnson y Lund 2007). El tejido adiposo es una fuente de adipoquinas (leptina, adiponectinas, citoquinas, *tumour necrosis factor alpha* (TNF-α, por sus siglas en inglés) e interleucina 6 (IL-6, por sus siglas en inglés) (Rondinone, 2006; Trayhurn y Beattie, 2001; Johnson y Lund, 2007). En el tejido adiposo de individuos obesos se ha observado cantidades elevadas de macrófagos que secretan moléculas proinflamatorias y citoquinas (Fantuzzi, 2005; Johnson y Lund, 2007). La obesidad se está considerando una condición inflamatoria de bajo grado con efectos peligrosos en varios órganos del cuerpo humano (Gunter y Leitzmann, 2006; John et al., 2006; Johnson y Lund, 2007). La hipótesis entre el *proinflammatory milieu* (medios proinflamatorios) y obesidad es que el *proinflammatory milieu* induce una cascada de señales que envuelven la transcripción de los factores NF-kB y la expresión aumentada de sintetasa de óxido nítrico inducible (iNOS, por sus siglas en inglés) y COX-2 (John et al., 2006; Johnson y Lund, 2007). Este mecanismo inhibe el proceso de apoptosis o muerte celular programada (Karin et al., 2002; Johnson y Lund, 2007).

Niveles elevados de proteínas C-reactivas (CRP, por sus siglas en inglés), *tumour necrosis factor alpha* e interleucina 6 en el plasma de

individuos obesos están relacionados con el desarrollo de resistencia a insulina (Wei et al., 2005; Johnson y Lund, 2007). La resistencia a la insulina se asocia con niveles elevados de insulina, niveles elevados de factores de crecimiento de insulina 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) y niveles bajos de proteínas enlazadoras de los factores de crecimiento de insulina (IGFBP, por sus siglas en inglés) y cáncer de colon (Wei et al., 2005; Johnson y Lund, 2007). Estos factores han sido asociados con un riesgo aumentado de cáncer de colon y en modelos de ratones estos factores favorecen la proliferación celular e inhibición de la apoptosis (Tran et al, 2006; Giovannucci, 2001; Johnson y Lund, 2007).

1.5 Justificación de la investigación

La dieta occidental, la inactividad física y la obesidad son factores que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (Le Marchand et al., 1997; Haggar y Boushey, 2009; Sung y Bae, 2010). Estudios epidemiológicos sobre la asociación entre dieta y alteraciones genéticas colorrectales proveen resultados inconsistentes. Los estudios que documentan las asociaciones entre dieta e inestabilidad de microsatélite son limitados.

El cáncer colorrectal está fuertemente influenciado por la dieta. Modificaciones en la dieta y en los estilos de vida podrían reducir aproximadamente en un 70% la incidencia de este tipo de cáncer (Platz et al., 2000; Willett, 2005; Haggar y Boushey, 2009). Según, el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* (BRFSS, por sus siglas en inglés) solo el 17.7%

(IC 95%: 16.2%-19.3%) de los puertorriqueños durante el año 2009 reportó un consumo diario de cinco porciones o más de frutas y vegetales. También esta encuesta nacional reveló que el 38.2% (IC 95%: 36.6%-39.7%) de los puertorriqueños que revisó su colesterol mostró colesterol elevado (BRFSS, 2011). Por otro lado, de acuerdo con el BRFSS durante el año 2011, el 26.3% (IC 95 %: 25.0%-27.7%) de los puertorriqueños eran obesos.

Los resultados obtenidos en esta investigación podrían contribuir al desarrollo de programas de control de neoplasia colorrectal en Puerto Rico. Los datos obtenidos en este estudio pudieran servir como base para un estudio epigenético y patrones dietéticos asociados con neoplasia colorrectal en puertorriqueños. Nuestra meta a largo plazo es conducir un estudio donde se evalúen las asociaciones y los mecanismos entre factores dietéticos, estilos de vida y alteraciones genéticas en neoplasia colorrectal.

1.6 Objetivos de la investigación

1.6.1 Objetivo general

En este estudio se compararon pacientes con y sin inestabilidad de microsatélite de acuerdo al patrón dietético prudente ajustando por edad, sexo y otras variables potenciales de confusión.

1.6.2 Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica sobre la asociación entre dieta e inestabilidad de microsatélite en cáncer colorrectal. En esta revisión

bibliográfica se discutió la asociación entre dieta e inestabilidad de microsatélite de acuerdo a los artículos científicos publicados en *PubMed* (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), *EMBASE* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

2. Estudiar el fenotipo de pacientes hispanos con neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite y pacientes con neoplasia colorrectal y microsatélite estable según las siguientes características:

a. Sociodemográficas

b. Exposiciones ambientales

c. Clínico-patológicas

3. Evaluar la asociación de la presencia de inestabilidad de microsatélite en pacientes con neoplasia colorrectal y patrón dietético prudente comparándolos con pacientes con neoplasia colorrectal y microsatélite estable.

Capítulo II. Revisión de literatura

2. Introducción

El siguiente capítulo resume la patología, los síntomas, el diagnóstico, el pronóstico, el tratamiento, la epidemiología descriptiva y los factores de riesgo de cáncer colorrectal. Además se describe la dieta y su asociación con el riesgo de desarrollar alteraciones genéticas asociadas con cáncer colorrectal. La información de los artículos fue descrita en orden crónológico de acuerdo a la literatura científica.

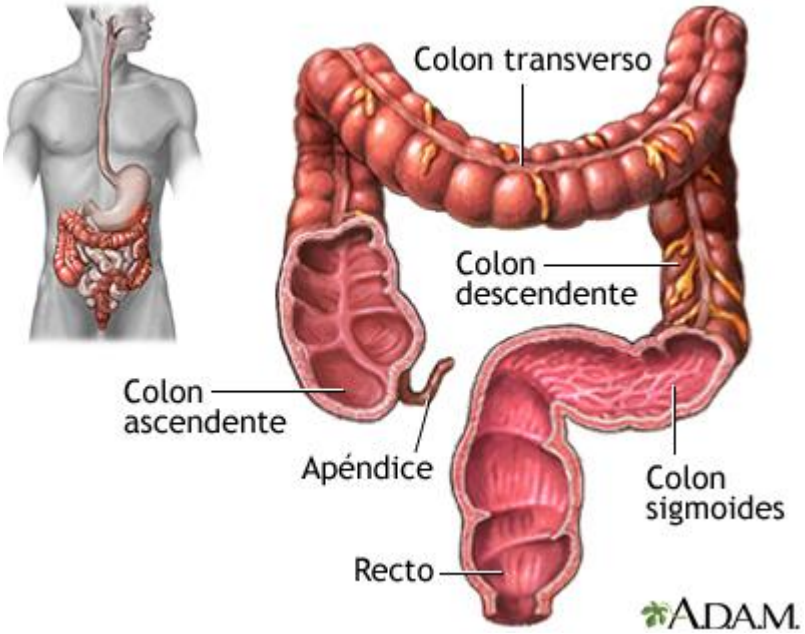
2.1 Patología del cáncer colorrectal

El sistema digestivo está compuesto por el esófago, el estómago y los intestinos delgado y grueso. Este procesa los nutrientes de los alimentos y ayuda a eliminar los desechos del cuerpo. El intestino grueso está formado por el colon y el recto. El colon absorbe el agua y los nutrientes de los alimentos y almacena los desechos. Los desechos son transportados al recto, el cual constituye las últimas seis pulgadas del sistema digestivo (ACS, 2011).

El colon es un tubo muscular que mide aproximadamente cinco pies de longitud y se divide en cuatro secciones: colon ascendente, colon transverso, colon descendente y colon sigmoide (ACS, 2013). El colon ascendente comienza en el área de unión con el intestino delgado y se extiende hacia arriba por el lado derecho del abdomen. La primera parte del colon ascendente se llama ciego y es donde el apéndice se une al colon. El colon transverso se

extiende a través del abdomen desde el lado derecho hacia el lado izquierdo. Sus dos extremos forman dos ángulos que se llaman el ángulo hepático y el ángulo esplénico del colon. El ángulo hepático del colon está localizado en el lado derecho y es la unión del colon ascendente con el colon transverso.El ángulo esplénico del colon está localizado en el lado izquierdo y es la unión del colon transverso con el colon descendente. El colon descendente continúa por el lado izquierdo hasta unirse al colon sigmoide. Por último, el colon sigmoide se une al recto, y éste se une al ano (Véase la Figura 2.1.1).

Figura 2.1.1 Anatomía del Colon y Recto



El cáncer colorrectal ocurre cuando las células malignas se desarrollan en el colon o en el recto (NCI, 2011). El cáncer se origina en la capa más interna de la pared del colon, recto o ambos y puede crecer a través de

algunas o todas las otras capas de tejido (ACS, 2011). El cáncer colorrectal puede surgir debido al desarrollo de pólipos que se convierten en adenomas. Los pólipos continúan su transformación neoplástica hasta convertirse en malignidad en el colon, recto o ambos (Potter y Hunter, 2002).

Más del 95% de los tumores cancerosos del colon y el recto son adenocarcinomas, tumores de células que cubren la parte interna del colon y el recto (ACS, 2013). Existen otros tipos de tumores del colon, recto o ambos que son menos comunes. Los tipos histológicos de cáncer de colon son: adenocarcinomas (adenocarcinoma mucinoso y adenocarcinoma en anillo de sello), tumores escirrosos y tumores neuroendocrinos (NCI, 2011). Los tipos histológicos de cáncer de recto son: adenocarcinomas (adenocarcinoma mucinoso y adenocarcinoma en anillo de sello), tumores escirrosos, tumores neuroendocrinos y tumores carcinoides (NCI, 2011).

2.2 Síntomas del cáncer colorrectal

Según el Instituto Nacional del Cáncer (2011), los síntomas más comunes de cáncer colorrectal son cambios en el movimiento intestinal (diarrea o estreñimiento), sangre en la excreta, heces fecales más delgadas de lo normal, vómitos, gases, pérdida de peso y cansancio. En las etapas tardías del cáncer colorrectal los síntomas más comunes son fatiga, anorexia, pérdida de peso e ictericia (Potter y Hunter, 2002).

2.3 Diagnóstico del cáncer colorrectal

Los métodos o procedimientos comúnmente utilizados para la detección de cáncer colorrectal son la prueba de sangre oculta en excreta, el enema de bario, la sigmoidoscopía y la colonoscopía. La prueba de sangre oculta en excreta evalúa la existencia de sangre en las heces fecales. El enema de bario utiliza sulfato de bario para teñir el intestino y luego realizar las radiografías. La sigmoidoscopía utiliza un sigmoidoscopio (tubo flexible con cámara) para revisar el recto y el colon sigmoide. La colonoscopía utiliza un colonoscopio (tubo flexible con cámara) para revisar el colon en toda su extensión y el recto. Una vez se detecta el tumor o el pólipo en la prueba de cernimiento es necesario confirmar la presencia de cáncer colorrectal a través de una biopsia.

2.4 Pronóstico del cáncer colorrectal

De acuerdo al Instituto Nacional del Cáncer (2011), el cáncer colorrectal tiene cinco etapas. En la etapa 0 (carcinoma in situ) el cáncer se encuentra solamente en la capa más interna de la pared del colon o recto. En la etapa I, el cáncer se ha diseminado más allá de la capa más interna de la pared del colon o recto. En la etapa II, el cáncer se ha diseminado más allá de la pared del colon hasta la capa muscularis propria del colon. En la etapa III, el cáncer se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos. En la etapa IV, el cáncer se ha diseminado a otros órganos del cuerpo como el hígado o los pulmones.

Según la Sociedad Americana del Cáncer (2007), nueve de cada diez personas diagnosticadas con cáncer colorrectal que reciben tratamiento en la

etapa inicial viven al menos cinco años. Luego que el cáncer se ha esparcido a otros órganos o a los ganglios linfáticos, la tasa de supervivencia a cinco años disminuye. El pronóstico de cáncer de colon a cinco años en la etapa I es de 74%, en la etapa II es de 37% a 67%, en la etapa III es de 28% a 73% y en la etapa IV es de 6% (ACS, 2013). El pronóstico de cáncer rectal a cinco años en la etapa I es de 74%, en la etapa II es de 32% a 65%, en la etapa III es de 33% a 74% y en la etapa IV es de 6% (ACS, 2013). El pronóstico promedio de cáncer colorrectal a cinco años en los Estados Unidos de América es de 60% y en Europa es de 45% (Potter y Hunter, 2002).

2.5 Tratamiento del cáncer colorrectal

Los tratamientos comúnmente utilizados para tratar el cáncer colorrectal son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia (Potter y Hunter, 2002). En la cirugía de colon se extirpa el cáncer mediante alguno de los procedimientos siguientes: escisión local (introducción de un tubo a través del recto hasta llegar al colon para extraer el cáncer), polipectomía (extracción del cáncer localizado en un pólipo), resección (extracción del cáncer y tejido sano circundante) y la resección y colostomía (cuando no se puede unir los dos extremos del colon, se hace un estoma en el área abdominal para permitir la salida de los desechos). En algunas ocasiones, la colostomía solo se necesita hasta que haya sanado el tramo inferior del colon y luego puede revertirse. Sin embargo, si se extrae toda el área inferior del colon, la colostomía puede ser permanente.

En la cirugía de recto se extirpa el cáncer mediante alguno de los procedimientos siguientes: resección anterior baja (para tumores que se encuentran cerca de la parte superior del recto, cerca de donde se conecta con el colon), resección abdominoperineal (para tumores en la parte inferior del recto, cerca de su conexión con el ano), exenteración pélvica (extracción del recto así como los órganos adyacentes con evidencia de metástasis).

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos para eliminar la proliferación de células cancerosas, ya sea eliminándolas o deteniendo su multiplicación (ACS, 2011; NCI, 2011). La forma en que se administra la quimioterapia depende del tipo de tumor o etapa en que se encuentre el cáncer (ACS, 2011). Si bien la quimioterapia elimina las células del cáncer, también daña algunas células normales provocando efectos secundarios. Estos efectos secundarios dependerán del tipo de medicamento administrado, la cantidad administrada y la duración del tratamiento. La quimioterapia después de la cirugía puede aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal y ayuda a aliviar los síntomas del cáncer avanzado.

La radioterapia es un tratamiento para tratar el cáncer de recto utilizando rayos X de alta energía u otros tipos de radiación para eliminar células cancerosas. La radiación es comúnmente utilizada antes de la cirugía de cáncer de recto para así evitar las recurrencias.

2.6 Epidemiología descriptiva

2.6.1 Sexo

El cáncer de colon tiene una frecuencia similar en hombres y mujeres; sin embargo, el cáncer de recto es dos veces más común en hombres (Potter y Hunter, 2002). Woods, Narayanan y Engel (2005) realizaron un estudio de cohorte histórico donde se describieron las características de los pacientes con cáncer de colon de la población del *TriHealth Tumor Registry* en Cincinnati, Ohio. Se analizaron 2,891 pacientes (1,424 hombres y 1,467 mujeres) con cáncer de colon. Se encontró que las mujeres con cáncer de colon tenían una edad más avanzada, un estado civil soltera o viuda y mayormente afroamericanas ($p<0.05$). Los hombres con cáncer de colon mostraron mayor consumo de alcohol y tabaco ($p<0.05$). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.16$) en el historial familiar de cáncer colorrectal según el sexo. Las mujeres con cáncer de colon mostraron mayor cáncer de colon en etapa III en comparación con los hombres con cáncer de colon ($p<0.01$). Por otro lado, los hombres mostraron mayor cáncer de colon en etapa in situ ($p<0.01$) comparado con las mujeres con cáncer de colon. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa por sexo en la etapa II ($p=0.07$) y en la etapa IV ($p=0.29$).

Majek y colegas (2013) realizaron un estudio retrospectivo donde se evaluaron diferencias por sexo y su asociación con sobrevida en pacientes con cáncer colorrectal. Se analizaron 164,996 pacientes (86,704 hombres y 78,292 mujeres) con cáncer colorrectal y residentes de Alemania. En este

estudio se observó que las mujeres con cáncer colorrectal en etapa localizada y menores de 75 años tienen una mayor sobrevida que los hombres.

2.6.2 Edad

La edad es un factor de riesgo no modificable para cáncer colorrectal. El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal aumenta a partir de los 50 años. La mediana de la edad del diagnóstico de cáncer colorrectal en los Estados Unidos durante el periodo 2005-2009 fue de 69 años (SEER, 2012). La distribución por edad de los casos de cáncer colorrectal en los Estados Unidos durante el mismo periodo fue: 0.1% en menores de 20 años; 1.1% en sujetos de 20 a 34 años; 4.0% en sujetos de 35 a 44 años; 13.4% en sujetos de 45 a 54 años; 20.4% en sujetos de 55 a 64 años; 24.0% en sujetos de 65 a 74 años; 25.0% en sujetos de 75 a 84 años y 12.0% en el grupo de 85 años o más (SEER, 2012).

En Puerto Rico las tasas de incidencia de cáncer colorrectal aumentan significativamente a partir de los 50 años en ambos sexos (Véase la Tabla 2.6.2.1).

Tabla 2.6.2.1 Tasa de Incidencia de Cáncer Colorrectal por Grupo de Edad en Puerto Rico, 2004-2008

Edad	Total	Hombres	Mujeres
20-24	0.8	1.2	0.4
25-29	1.5	1.9	1.1
30-34	3.1	2.8	3.5
35-39	7.5	7.6	7.3
40-44	15.2	13.8	16.5
45-49	27.2	29.8	24.9
50-54	51.0	59.2	44.1
55-59	74.1	88.6	61.9
60-64	102.7	124.2	84.6
65-69	153.3	193.9	119.5
70-74	188.0	242.2	144.4
75-79	209.4	251.8	177.8
80-84	264.9	314.8	230.4
≥85	250.7	308.5	215.0

Fuente: Registro Central de Cáncer de Puerto Rico, 2011

2.6.3 Raza/grupo étnico

A nivel mundial los judíos Ashkenazi (ascendencia de Europa Oriental) tienen el mayor riesgo de cáncer colorrectal en comparación con cualquier grupo étnico (ACS, 2011). Una explicación para el riesgo observado en este grupo étnico es la presencia de mutaciones genéticas. En los Estados Unidos los afroamericanos tienen las mayores tasas de incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal. Durante el periodo 2005-2009 los varones afroamericanos

reportaron una tasa de incidencia de 66.9 por cada 100,000 y las mujeres afroamericanas de 50.3 por cada 100,000 (SEER, 2012). Durante el periodo 2005-2009 los varones afroamericanos reportaron una tasa de mortalidad de 29.8 por cada 100,000 y las mujeres afroamericanas de 19.8 por cada 100,000 (SEER, 2012).

2.6.4 Lugar

Los países desarrollados tienen mayores tasas de incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal en comparación con los países en vías de desarrollo. Según el informe de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer publicado en el 2008, las tasas de incidencia ajustadas por edad de cáncer colorrectal en los países desarrollados fueron de 24.3 por cada 100,000 mujeres y de 37.7 por cada 100,000 hombres. El mismo reflejó que las tasas de mortalidad ajustadas por edad en los países desarrollados fueron de 9.7 por cada 100,000 mujeres y de 15.1 por cada 100,000 hombres (GLOBOCAN 2008, IARC). Por otro lado, las tasas de incidencia ajustadas por edad de cáncer colorrectal en los países en vías de desarrollo fueron de 9.4 por cada 100,000 mujeres y de 12.1 por cada 100,000 hombres. Las tasas de mortalidad ajustadas por edad en los países en vías de desarrollo fueron de 5.4 por cada 100,000 mujeres y de 6.9 por cada 100,000 hombres (GLOBOCAN 2008, IARC).

2.6.5 Tendencias seculares

En los Estados Unidos la incidencia de cáncer colorrectal durante el periodo 1975-1985 mostró un cambio porcentual anual de 0.8%; durante el periodo 1985-1995 mostró un cambio porcentual anual de -1.8%; durante el periodo 1995-1998 mostró un cambio porcentual anual de 1.6% y durante el periodo 1998-2009 mostró un cambio porcentual anual de -2.5% (SEER, 2012). La mortalidad por cáncer colorrectal durante el periodo 1975-1984 mostró un cambio porcentual anual de -0.5%; durante el periodo 1984-2002 mostró un cambio porcentual anual de -1.8%; durante el periodo 2002-2005 mostró un cambio porcentua1 de -4.0% y durante el periodo 2005-2009 mostró un cambio porcentual de -2.4% (SEER, 2012). Durante los pasados 15 años se ha reducido la tasa de mortalidad de cáncer colorrectal. Este descenso se asocia con un aumento en la detección temprana, mejoras en el tratamiento y una reducción en el número de casos (ACS, 2011).

En Puerto Rico las tasas de incidencia y mortalidad de cáncer colorrectal muestran un aumento durante el periodo 1987-2008. Las tasas de incidencia ajustadas por edad de cáncer colorrectal durante el 1987 fueron 22.6 por cada 100,000 mujeres y 32.0 por cada 100,000 hombres (Registro Central de Cáncer de Puerto Rico, 2013). Sin embargo, las tasas de incidencia ajustadas por edad de cáncer colorrectal durante el 2008 fueron 30.6 por cada 100,000 mujeres y 46.4 por cada 100,000 hombres. Por otro lado, las tasas de mortalidad ajustadas por edad de cáncer colorrectal durante el 1987 fueron 11.8 por cada 100,000 mujeres y 12.4 por cada 100,000 hombres (Registro

Central de Cáncer de Puerto Rico, 2013). Sin embargo, las tasas de mortalidad ajustadas por edad de cáncer colorrectal durante el 2008 fueron 10.5 por cada 100,000 mujeres y 18.1 por cada 100,000 hombres. Posibles razones para el aumento observado en la incidencia de cáncer colorrectal son cambios en los estilos de vida (alimentación alta en grasas y baja en fibras, frutas y vegetales) y aumento en el cernimiento de este tipo de cáncer.

2.7 Factores de riesgo

Los factores de riesgo para cáncer colorrectal incluyen: edad de 50 años o más, historial familiar de cáncer colorrectal, condiciones inflamatorias del intestino, alimentación alta en grasas y baja en fibras, obesidad, inactividad física, tabaco y alcohol (Haggar y Boushey, 2009).

2.7.1 Historial familiar

Según la Sociedad Americana del Cáncer (2011), los factores genéticos explican entre 5% y 10% de todos los casos de cáncer colorrectal. Las personas con historial familiar de primera línea (padre, madre, hermanas, hermanos, hijos e hijas) de cáncer colorrectal tienen aproximadamente dos veces el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con las personas sin historial familiar de primera línea de cáncer colorrectal; el riesgo puede aumentar según el número de personas afectadas en la familia (Macklin, 1960; Potter y Hunter, 2002). Por otro lado, las personas con genes asociados a cáncer colorrectal pueden tener una probabilidad de 0.8 a 1.0 de

padecerlo. Las condiciones hereditarias más comunes que aumentan el riesgo de padecer este tipo de cáncer son: poliposis adenomatosa familiar (FAP, por sus siglas en inglés) y síndrome de Lynch.

La poliposis adenomatosa familiar es una condición hereditaria ocasionada por una mutación en el gen *Adenomatous polyposis coli* (APC, por sus siglas en inglés) cuya función principal es la supresión de tumores (Wilmink, 1997; Haggar y Boushey, 2009). Esta condición afecta a una de cada 10,000 personas y es responsable del 1% de todos los casos de cáncer colorrectal. La poliposis adenomatosa familiar se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos en el colon, recto o ambos a edades tempranas (Cruz-Correa y Giardiello, 2003). La persona con poliposis adenomatosa familiar tiene un riesgo cercano al 100% de desarrollar cáncer colorrectal y la progenie tiene un 50% de probabililidad de heredar la condición ya que la mutación es autosómica dominante.

El síndrome de Lynch es una condición hereditaria causada por mutaciones en los genes *Mismatch Repair Gene*s cuya función principal es mantener la fidelidad del ADN a través de la identificación y eliminación de errores durante la replicación (Narayan y Roy, 2003). Esta condición es responsable de 2% a 6% de todos los casos de cáncer colorrectal (NIH, 2006; *World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2007*; Haggar y Boushey, 2009). El síndrome de Lynch se caracteriza por la presencia de una cantidad menor de pólipos en comparación con poliposis adenomatosa familiar, y por aumentar el riesgo de desarollar otros tipos de

cáncer incluyendo endometrio, ovario, páncreas, riñón, intestino delgado y estómago (*World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2007*; Haggar y Boushey, 2009). Las personas con síndrome de Lynch tienen un riesgo de 80% de desarrollar cáncer colorrectal y la progenie tiene 50% de probabilidad de heredar la condición ya que la mutación es autosómica dominante.

2.7.2 Condiciones inflamatorias del intestino

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son condiciones inflamatorias del intestino (IBD, por sus siglas en inglés). Se estima que un 1.4 millones de estadounidenses padecen estas condiciones (CCFA, 2009). La colitis ulcerosa está caracterizada por la inflamación y ulceración de la pared interior del colon y los síntomas más comunes incluyen diarrea y dolor abdominal (CCFA, 2009; Haggar y Boushey, 2009). Cuando la colitis ulcerosa afecta solamente el recto se llama proctitis ulcerosa. Si la enfermedad afecta solamente el lado izquierdo del colon, se llama colitis distal y si involucra el colon completo se designa pancolitis.

La enfermedad de Crohn es una condición inflamatoria que puede afectar cualquier área del tracto gastrointestinal incluyendo el intestino delgado. Los síntomas más comunes incluyen: diarrea, espasmos abdominales, fiebre y en ocasiones sangrado rectal. La colitis ulcerosa solo afecta el colon y el tejido más interno que cubre el colon, mientras que la enfermedad de Crohn puede afectar el espesor completo de la pared intestinal.

Los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn tienen mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal en comparación con las personas sin estas condiciones. Estos pacientes tienen de 4 a 20 veces el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal (Janout y Kollárová, 2001). La displasia colónica es un precursor para cáncer colorrectal en este grupo de pacientes. El riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con condiciones inflamatorias del intestino aumenta de un 0.5% a 1.0% por año, luego de ocho a diez años desde el momento del diagnóstico. Aproximadamente el 15% de las personas con condiciones inflamatorias del intestino mueren de cáncer colorrectal (Vagefi y Longo, 2005). Las personas con condiciones inflamatorias del intestino, aquellas diagnosticadas con estas condiciones a una edad temprana, enfermedad crónica e historial familiar de cáncer colorrectal tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Se recomienda que las personas con condiciones inflamatorias del intestino se realicen una colonoscopía anual para cernimiento de cáncer colorrectal luego de ocho a diez años del diagnóstico.

2.7.3 Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer colorrectal comparten múltiples factores de riesgo: alta ingesta calórica, consumo alto de grasa animal, consumo elevado de carbohidratos refinados, consumo bajo de fibra, inactividad física, índice de masa corporal elevado y obesidad abdominal (Giovannucci et al., 2010).

Los niveles altos de insulina pueden estimular el crecimiento de tumores colorrectales mediante la reducción de los niveles de las proteínas enlazadoras de los factores de crecimiento de insulina (Suikkari et al., 1988; Ma et al., 2004), aumentando los niveles de los factores de crecimiento de insulina 1 o por la inhibición de apoptosis vía el enlace al receptor IGF-1 (Le Roith y Roberts, 2003; Giovannucci et al., 2010).

Los factores de crecimiento de insulina representan un sistema de señales compuesto por ligandos, proteínas y receptores que juegan un papel importante en el crecimiento celular, diferenciación y proliferación de éstas. Los factores de crecimiento de insulina (IGF-1) pueden afectar la proliferación celular del cáncer y muerte celular (Le Roith y Roberts, 2003). Las proteínas IGFBP-3 son las más abundantes de las proteínas enlazadoras de IGF y éstas pueden inhibir el crecimiento de células, inducen apoptosis y pueden activar los IGF mediante mecanismos independientes y dependientes. De acuerdo con estudios clínicos, individuos con niveles elevados de IGFBP-3 tienen un menor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. En contraste, personas con niveles elevados de factores de crecimiento de insulina (IGF-1) y niveles bajos de IGFBP-3 tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer (Ali, Cohen y Lee, 2003).

Limburg y colegas (2006) examinaron la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal en la población de Rochester, Minnesota (997 hombres y 978 mujeres con diabetes mellitus tipo 2). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre diabetes tipo 2 y cáncer

colorrectal ajustando por edad y periodo calendario del estudio (SIR= 1.39; IC 95%: 1.03-1.82). También se evaluó la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la localización de cáncer colorrectal de acuerdo al sexo. Los hombres con diabetes mellitus tipo 2 tienen 1.67 veces el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal en comparación a los hombres sin diabetes mellitus tipo 2; esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.16-2.33). A su vez los hombres con diabetes mellitus tipo 2 tienen 1.96 veces el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer en el colon proximal en comparación a los hombres sin diabetes mellitus tipo 2; esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.16-3.10). No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer en el colon distal en los hombres (SIR=1.43; IC 95%: 0.82-2.32). En las mujeres, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal (SIR=1.03; IC 95%: 0.60-1.66). Tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer en el colon proximal (SIR= 1.17; IC 95%: 0.58-2.09) y diabetes mellitus tipo 2 y cáncer en el colon distal (SIR= 0.74; IC 95%: 0.24-1.72) en mujeres.

En un estudio de cohorte prospectivo, realizado por Bowers y colegas (2006) donde se evaluaron 28,983 hombres fumadores del *Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study,* no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer colorrectal (HR = 0.92; IC 95%: 0.41-2.08) ajustando por edad y número de cigarrillos

fumados al día. En este estudio también se evaluó la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y la localización del cáncer colorrectal. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de colon (HR =1.09; IC 95%: 0.66-1.80) ni entre diabetes mellitus tipo y cáncer de recto (HR=1.23; IC 95%: 0.65-2.33) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Elwing y colegas (2006) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y adenomas colorrectales en la población de Missouri (100 mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2 y 500 mujeres posmenopáusicas sin diabetes mellitus tipo 2). Las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 tuvieron 75% mayor posibilidad de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales en comparación con las mujeres sin diabetes mellitus tipo 2 ajustando por las variables edad, grupo étnico, hipertensión, hipercolesterolemia, índice de masa corporal y medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales; esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.05-2.87). También se observó que las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 tienen 2.17 veces la posibilidad de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales avanzados ajustando por las variables descritas anteriormente; esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.02-4.59).

Aleksandrova y colegas (2010) realizaron un estudio caso-control anidado pareado por centro de estudio, edad, sexo, tiempo de la toma de la muestra y estatus de ayuna, estatus de menopausia, fase del ciclo menstrual y

terapia hormonal. En este estudio se evaluó la asociación entre proteína C reactiva en suero y cáncer colorrectal en la población del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (1,096 casos incidentes de cáncer colorrectal y 1,096 controles).

Las personas con proteína C reactiva en suero igual o mayor a 3.0 miligramos por litro tuvieron 36% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de colon en comparación con las personas con proteína C reactiva en suero menor a 3.0 miligramos por litro ajustando por las variables estatus de fumar, educación, alcohol, actividad física, fibra, frutas y vegetales, carnes rojas y procesadas, pescado y mariscos, índice de masa corporal y circunferencia de la cintura. Esta asociación fue marginalmente significativa (IC 95%: 1.00-1.85).

Los hombres con proteína C reactiva en suero igual o mayor a 3.0 miligramos por litro tienen 74% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de colon en comparación con los hombres con proteína C reactiva en suero menor a 3.0 miligramos por litro ajustando por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.11-2.73). En las mujeres no se observó una asociación entre proteína C reactiva en suero (≥3.0 mg/L vs <3.0 mg/L) y cáncer de colon (RR=1.06; IC 95%:0.67-1.68) ajustando por las variables descritas anteriormente. Tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa entre proteína C reactiva en suero (≥3.0 mg/L vs <3.0 mg/L) y cáncer de recto (RR= 1.02; IC 95%: 0.67-1.57) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Flood y colegas (2010) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo para evaluar la asociación entre diabetes mellitus y cáncer colorrectal en 45,516 participantes del *Breast Cancer Detection Demonstration Project* (BCDDP, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos.

En este estudio se observó que las mujeres con diabetes mellitus tienen 60% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal en comparación a las mujeres sin diabetes mellitus cuando se ajusta por las variables edad, actividad física, ingesta de energía, alcohol, uso de terapia hormonal, fumar, uso de multivitaminas, educación, raza/grupo étnico, uso regular de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, suplementos de calcio y energía ajustada de la ingesta de calcio proveniente de la dieta. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.18-2.18).

Luo y colegas (2013) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo para evaluar la asociación entre diabetes mellitus y cánceres gastrointestinales en 145,765 mujeres posmenopáusicas del *Women's Health Initiative* (WIH, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos.

En este estudio se encontró que las mujeres con diabetes mellitus tienen 38% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colon en comparación a las mujeres sin diabetes mellitus cuando se ajusta por las variables edad, raza/grupo étnico, educación, fumar, actividad física, alcohol, ingesta total y diaria de energía, porcentaje diario de calorías proveniente de grasas, historial de uso de terapia hormonal, uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, folato, carnes rojas, razón de cintura cadera e

índice de masa corporal. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.14-1.66). También se encontró que las mujeres con diabetes mellitus tienen 87% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer rectal en comparación a las mujeres sin diabetes mellitus cuando se ajusta por las variables edad, raza/grupo étnico, educación, fumar, actividad física, alcohol, ingesta total y diaria de energía, porcentaje diario de calorías proveniente de grasas, historial de uso de terapia hormonal, uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, razón de cintura cadera e índice de masa corporal. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.22-2.85).

2.7.4 Obesidad

Estudios epidemiológicos muestran que los hombres obesos tienen dos veces el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en comparación con los hombres no obesos (Singh y Fraser, 1998; Potter y Hunter, 2002). Sin embargo, la asociación entre obesidad y cáncer colorrectal en mujeres es inconsistente. Algunas explicaciones para la inconsistencia observada son las diferencias de la distribución de grasa según el sexo y el uso de terapia hormonal en las mujeres (Pischon et al., 2006). La obesidad induce resistencia a la insulina, aumenta los niveles de glucosa y ácidos grasos y aumentan los niveles circulantes de estrógeno. La exposición de los colonocitos a concentraciones altas de glucosa y grasa pueden inducir alteraciones celulares que concluyen en cáncer (Gunter y Leitzmann, 2006).

Según Pais y colegas (2009) la prevalencia de síndrome metabólico en los Estados Unidos es de 24.0% y en Europa es de 24.6% a 30.9%. De acuerdo con estos autores el mecanismo pato-fisiológico entre síndrome metabólico y cáncer colorrectal se relaciona con obesidad abdominal y resistencia a la insulina.

Larsson y colegas (2006) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre obesidad y cáncer colorrectal en 45,906 hombres suecos. Se observó que los hombres con un índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o más tienen 54% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal en comparación con los hombres con un índice de masa corporal menor de 23.0 kg/m^2 ajustando por las variables edad, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, historial de diabetes mellitus, hábito de fumar, uso de aspirinas y actividad física. La asociación entre obesidad y cáncer colorrectal fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.08-2.21). También se evaluó la asociación entre obesidad y la localización del cáncer colorrectal. Se encontró que los hombres con índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o más tienen 60% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de colon en comparación con los hombres con un índice de masa corporal menor a 23 kg/m^2 ajustando por las variables descritas anteriormente. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.03-2.48). Sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre obesidad y cáncer de recto (HR=1.44; IC 95%: 0.79-2.61) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Pischon y colegas (2006) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en 368,277 participantes del *European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer de colon en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles (RR_{Q2vsQ1}=1.18, IC 95%: 0.85-1.63; RR_{Q3vsQ1}=1.00, IC 95%: 0.71-1.41; RR_{Q4vsQ1}=1.19, IC 95%: 0.85-1.66; RR_{Q5vsQ1}=1.55, IC 95%: 1.12-2.15) ajustando por las variables hábito de fumar, educación, consumo de alcohol, actividad física, consumo de fibra, consumo de carnes rojas y procesadas, consumo de pescado y mariscos, consumo de frutas y vegetales. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer de colon en mujeres cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles (RR_{Q2vsQ1}= 0.92, IC 95%: 0.68-1.23; RR_{Q3vsQ1}=1.02, IC 95%: 0.77-1.35; RR_{Q4vsQ1}=1.09, IC 95%: 0.83-1.45; RR_{Q5vsQ1}=1.06, IC 95%: 0.79-1.42) ajustando por las variables descritas anteriormente. Además, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer de recto en hombres (RR_{Q2vsQ1}= 0.88, IC 95%: 0.60-1.30; RR_{Q3vsQ1}= 0.96, IC 95%: 0.66-1.40; RR_{Q4vsQ1}=1.11, IC 95%: 0.77-1.62; RR_{Q5vsQ1}=1.05, IC 95%: 0.72-1.55) ni en mujeres (RR_{Q2vsQ1}= 0.78, IC 95%: 0.51-1.18; RR_{Q3vsQ1}=1.14, IC 95%: 0.78-1.66; RR_{Q4vsQ1}= 0.95, IC 95%: 0.64-1.41; RR_{Q5vsQ1}= 1.06, IC 95%: 0.71-1.58) cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Adams y colegas (2007) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en la población del *NIH-AARP Diet and Health Study* en los Estados Unidos. En esta investigación se analizaron 307,708 personas que pertenecen a la Asociación Americana de Personas Retiradas (AARP, por sus siglas en inglés). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}= 1.00, IC 95%: 0.84-1.18; HR_{Q3vsQ1}= 1.14, IC 95%: 0.98-1.33; HR_{Q4vsQ1}= 1.27, IC 95%: 1.08-1.50; HR_{Q5vsQ1}= 1.32, IC 95%: 1.10-1.58; HR_{Q6vsQ1}= 1.40, IC 95%: 1.13-1.74; HR_{Q7vsQ1}= 1.40, IC 95%: 1.09-1.79; HR_{Q8vsQ1}= 2.05, IC 95%:1.45-2.91) ajustando por las variables edad, consumo de alcohol, hábito de fumar, suplemento de calcio y consumo de carnes rojas. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en mujeres cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}= 1.14, IC 95%: 0.94-1.39; HR_{Q3vsQ1}= 1.23, IC 95%: 1.02-1.48; HR_{Q4vsQ1}= 1.25, IC 95%: 1.00-1.54; HR_{Q5vsQ1}= 1.22, IC 95%: 0.96-1.55; HR_{Q6vsQ1}= 1.04, IC 95%: 0.77-1.42; HR_{Q7vsQ1}= 1.49, IC 95%: 1.13-1.95; HR_{Q8vsQ1}= 1.28, IC 95%:0.88-1.85) ajustando por las variables edad, consumo de alcohol, hábito de fumar, suplemento de calcio, consumo de carnes rojas y terapia hormonal.

Zheng y colegas (2009) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre índice de masa corporal y cáncer de colon en la

población de China (707 casos de cáncer de colon y 709 controles). El índice de masa corporal promedio de los casos de cáncer de colon fue de 24.52 ± 4.56 kilogramos/metros cuadrados y el índice de masa corporal promedio de los controles fue de 23.75 ± 3.14 kilogramos/ metros cuadrados ($p<0.0001$). Se observó que el índice de masa corporal representa un factor de riesgo para cáncer de colon (OR=1.06; IC 95%: 1.03-1.09) cuando se ajusta por los factores de riesgo edad y sexo.

Morois y colegas (2010) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre factores antropométricos y adenomas colorrectales en la población femenina del *French Etude épidémiologique des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N)-European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) *cohort*. En esta investigación se analizaron 13,532 mujeres sin adenomas y 1,025 mujeres con adenomas colorrectales.

Se encontró que las mujeres obesas tienen 56% mayor riesgo de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales en comparación con las mujeres no obesas ajustando por las variables ingesta de energía libre de alcohol, consumo de alcohol, actividad física total, estatus de fumar, historial familiar de primera línea de cáncer colorrectal, educación, estatus de menopausia y uso de terapia hormonal. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.23-1.97). También se observó que las mujeres obesas tienen 75% mayor riesgo de tener un diagnóstico de adenomas en el colon en comparación con las mujeres no obesas ajustando por las variables descritas

anteriormente. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.33-2.29). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre obesidad y adenomas localizados en el recto (HR= 0.71; IC 95%: 0.36-1.41) ajustando por las variables descritas anteriormente.

También se observó que las mujeres con una cintura igual o mayor a 81 centímetros tienen 27% mayor riesgo de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales en comparación a las mujeres con una cintura menor de 70 centímetros ajustando por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.05-1.53). Se encontró que las mujeres con una cintura igual o mayor a 81 centímetros tienen 38% mayor riesgo de tener un diagnóstico de adenomas en el colon en comparación a las mujeres con una cintura menor de 70 centímetros. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.11-1.72). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre circunferencia de la cintura y adenomas localizados en el recto (HR= 0.97; IC 95%: 0.62-1.50) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Además, se encontró que las mujeres con una ganancia de peso de 0.5 kilogramos o más por año tienen 23% mayor riesgo de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales en comparación a las mujeres sin ganancia de peso ajustando por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.03-1.46). También, se observó que las mujeres con una ganancia de peso de 0.5 kilogramos o más por año tienen 23% mayor riesgo de tener un diagnóstico de adenomas en el colon en

comparación a las mujeres sin ganancia de peso ajustando por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.01-1.50). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ganancia de peso y adenomas localizados en el recto (HR= 1.07; IC 95%: 0.71-1.61) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Tsilidis y colegas (2010) realizaron un estudio caso-control pareado por edad, sexo, raza/grupo étnico, fecha de la muestra de sangre y tiempo desde la última comida. En este estudio se evaluó la asociación entre componentes del síndrome metabólico (hiperinsulinemia, hiperglucemia, obesidad, dislipidemia e hipertensión) y adenomas colorrectales en la población del *CLUE II Cohort* of Washington County en Maryland (132 casos de adenomas colorrectales y 260 controles).

El índice de masa corporal promedio de los casos fue de 26.4 ± 4.5 kilogramos/metros cuadrados y el índice de masa corporal promedio de los controles fue de 26.4 ± 3.8 kilogramos/metros cuadrados (p=0.98). El promedio de hemoglobina glucosilada de los casos fue de 5.2% ± 0.6 y el promedio de hemoglobina glucosilada de los controles fue de 5.2% ± 0.6 (p=0.69). El promedio de colesterol total de los casos fue de 215 ±37.4 miligramos/decilitros y el promedio de colesterol total de los controles fue de 215 ± 36.5 miligramos/decilitros (p=0.98). El promedio de la presión sanguínea sistólica de los casos fue de 127 ± 15.9 milímetros de mercurio y el promedio de la presión sanguínea sistólica de los controles fue de 127 ± 15.5 milímetros

de mercurio (p=0.83). El promedio de la presión sanguínea diastólica de los casos fue de 79.7 ± 9.2 milímetros de mercurio y el promedio de la presión sanguínea diastólica de los controles fue de 80.5 ± 9.5 milímetros de mercurio (p=0.44). El 6.1% de los casos reportó el uso de medicamentos para tratar la diabetes mellitus en comparación con el 0.8% de los controles (p=0.01).

Campbell y colegas (2010) realizaron un estudio caso-control. En este estudio se evaluó la asociación entre sobrepeso y/o obesidad y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite en 1,794 casos incidentes de cáncer colorrectal y 2,684 controles del *Colon Cancer Family Registry*. Se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *BAT34C4*, *D5S346*, *D17S250*, *ACTC*, *D18S55*, *D10S197* y MYCL. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores mostró inestabilidad; inestabilidad de microsatélite baja si menos del 30% de los marcadores mostró inestabilidad y microsatélite estable si ningún marcador mostró inestabilidad.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en mujeres ($OR_{Q<18.5kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=1.77; IC 95%: 0.91-3.45; $OR_{Q25-29.99kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=1.00; IC 95%: 0.80-1.25; $OR_{Q\geq30kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=1.34; IC 95%: 1.03-1.75) cuando se compara índice de masa corporal normal con los otros índices ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento, fumar cigarrillos y uso de terapia hormonal. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de

masa corporal y cáncer colorrectal en mujeres (OR=1.20; IC 95%: 1.10-1.32) ajustando por las variables descritas anteriormente.

También se encontró una asociación entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en hombres ($OR_{Q<18.5kg/m^2 \text{ vs } Q18.5\text{-}24.99kg/m^2}$=0.51; IC 95%: 0.09-2.89; $OR_{Q25\text{-}29.99kg/m^2 \text{ vs } Q18.5\text{-}24.99kg/m^2}$=1.33; IC 95%: 1.06-1.68; $OR_{Q\geq30kg/m^2 \text{ vs } Q18.5\text{-}24.99kg/m^2}$=1.79; IC 95%: 1.33-2.40) cuando se compara índice de masa corporal normal con los otros índices ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento y fumar cigarrillos. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal y cáncer colorrectal en hombres (OR=1.30; IC 95%: 1.15-1.47) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre cambio de peso en la adultez y cáncer colorrectal en mujeres ($OR_{Qpérdida\ de\ peso \text{ vs } Q0\text{-}5kg}$=0.70; IC 95%: 0.49-1.00; $OR_{Q6\text{-}10kg \text{ vs } Q0\text{-}5kg}$=0.88; IC 95%: 0.64-1.20; $OR_{Q11\text{-}20kg \text{ vs } 0\text{-}5kg}$=0.93; IC 95%: 0.70-1.23; $OR_{Q\geq21kg \text{ vs } 0\text{-}5kg}$=1.08; IC 95%: 0.80-1.47) cuando se compara cambio entre cero a cinco kilogramos con los otros cambios ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento, fumar cigarrillos, uso de terapia hormonal e índice de masa corporal a los 20 años de edad. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal durante el cambio de peso en la adultez y cáncer colorrectal en

mujeres (OR=1.06; IC 95%: 1.01-1.12) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre cambio de peso en la adultez y cáncer colorrectal en hombres ($OR_{Qpérdida\ de\ peso\ vs\ Q0-5kg}$=1.40; IC 95%: 0.95-2.06; $OR_{Q6-10kg\ vs\ Q0-5kg}$=1.47; IC 95%: 1.05-2.07; $OR_{Q11-20kg\ vs\ 0-5kg}$=1.72; IC 95%: 1.25-2.36; $OR_{Q\geq21kg\ vs\ 0-5kg}$=2.23; IC 95%: 1.58-3.14) cuando se compara cambio entre cero a cinco kilogramos con los otros cambios ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento, fumar cigarrillos e índice de masa corporal a los veinte años de edad. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal durante cambio de peso en la adultez y cáncer colorrectal en hombres (OR=1.08; IC 95%: 1.03-1.14) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y microsatélite estable ($OR_{Q<18.5kg/m^2\ vs\ Q18.5-24.99kg/m^2}$=2.25; IC 95%: 0.98-5.17; $OR_{Q25-29.99kg/m^2\ vs\ Q18.5-24.99kg/m^2}$=1.35; IC 95%: 1.07-1.71; $OR_{Q\geq30kg/m^2\ vs\ Q18.5-24.99kg/m^2}$=2.04; IC 95%: 1.54-2.71) ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento y fumar cigarrillos. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal y microsatélite estable (OR=1.38; IC 95%: 1.24-1.54) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal e inestabilidad de microsatélite baja ($OR_{Q<18.5kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=0.92; IC 95%: 0.06-14.70; $OR_{Q25-29.99\ kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=1.10; IC 95%: 0.65-1.84; $OR_{Q\geq30kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=1.81; IC 95%: 0.92-3.56) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal e inestabilidad de microsatélite baja (OR=1.33; IC 95%: 1.04-1.72) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal e inestabilidad de microsatélite elevada ($OR_{Q<18.5kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=Indefinido; $OR_{Q25-29.99\ kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=0.79; IC 95%: 0.45-1.28; $OR_{Q\geq30kg/m^2}$ vs $_{Q18.5-24.99kg/m^2}$=0.93; IC 95%: 0.51-1.69) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.05; IC 95%: 0.84-1.31) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre cambio de peso en la adultez y microsatélite estable ($OR_{Qpérdida\ de\ peso\ vs\ Q1-5kg}$=0.92; IC 95%: 0.64-1.32; $OR_{Q6-10kg\ vs\ Q1-5kg}$=1.04; IC 95%: 0.75-1.44; $OR_{Q11-20kg\ vs1-5kg}$=1.20; IC 95%: 0.89-1.61; $OR_{Q\geq21kg\ vs1-5kg}$=1.79; IC 95%: 1.29-2.47) cuando se compara cambio entre uno a cinco kilogramos con los otros cambios

ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento, fumar cigarrillos e índice de masa corporal a los 20 años de edad. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal durante el cambio de peso en la adultez y microsatélite estable (OR=1.15; IC 95%: 1.09-1.21) ajustando por las variables edad, endoscopía de cernimiento, fumar cigarrillos e índice de masa corporal a los 20 años de edad.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre cambio de peso en la adultez e inestabilidad de microsatélite baja ($OR_{Qpérdida\ de\ peso\ vs\ Q1\text{-}5kg}$=0.98; IC 95%: 0.38-2.57; $OR_{Q6\text{-}10kg\ vs\ Q1\text{-}5kg}$=1.65; IC 95%: 0.72-3.77; $OR_{Q11\text{-}20kg\ vs\ 1\text{-}5kg}$=1.62; IC 95%: 0.76-3.49; $OR_{Q\geq21kg\ vs\ 1\text{-}5kg}$=1.36; IC 95%: 0.60-3.05) ni entre cambio de peso en la adultez e inestabilidad de microsatélite elevada ($OR_{Qpérdida\ de\ peso\ vs\ Q1\text{-}5kg}$=0.88; IC 95%: 0.38-2.02; $OR_{Q6\text{-}10kg\ vs\ Q1\text{-}5kg}$=1.02; IC 95%: 0.49-2.12; $OR_{Q11\text{-}20kg\ vs1\text{-}5kg}$=0.86; IC 95%: 0.44-1.67; $OR_{Q\geq21kg\ vs\ 1\text{-}5kg}$=1.01; IC 95%: 0.50-2.06) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal durante el cambio de peso en la adultez e inestabilidad de microsatélite baja (OR=0.97; IC 95%: 0.86-1.09) ni entre incremento de cinco kilogramos por metro cuadrado en el índice de masa corporal durante el cambio de peso en la adultez e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.06; IC 95%: 0.95-1.18) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Bobe y colegas (2010) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre adiponectina en suero (indicador de obesidad), leptina (indicador de obesidad), péptidos C (indicador de hiperinsulinemia) y homocisteína (indicador de inflamación crónica) y grasa, fibra, frutas y vegetales, flavonoles, frijoles y recurrencia de adenomas colorrectales en 627 participantes del grupo placebo del *Polyp Prevention Trial* (PPT, por sus siglas en inglés).

Se observaron asociaciones positivas entre grasa dietaria y leptina ($p_{tendencia}$=0.05); grasa dietaria y péptidos C ($p_{tendencia}$=0.0008) y grasa dietaria y homocisteína ($p_{tendencia}$=0.01) ajustando por las variables edad, sexo, índice de masa corporal y uso regular de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales. Se encontraron asociaciones positivas entre fibra y leptina ($p_{tendencia}$=0.02); fibra y péptidos C ($p_{tendencia}$=0.003) y fibra y homocisteína ($p_{tendencia}$=0.009) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observaron asociaciones positivas entre frutas y vegetales y péptidos C ($p_{tendencia}$=0.002) y frutas y vegetales y homocisteína ($p_{tendencia}$=0.002) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación positiva entre flavonoles y péptidos C ($p_{tendencia}$=0.0007) y flavonoles y homocisteína ($p_{tendencia}$=0.006) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación positiva entre frijoles y homocisteína ($p_{tendencia}$=0.03) ajustando por las variables descritas anteriormente.

También se encontró una asociación positiva estadísticamente significativa entre homocisteína y recurrencia de adenomas colorrectales

(OR_{Q2vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.61-1.71; OR_{Q3vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.61-1.77; OR_{Q4vsQ1}=2.21; IC 95%: 1.27-3.86) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. Por otro lado, se observó una asociación protectiva estadísticamente significativa entre leptina y recurrencia de adenomas colorrectales avanzados (OR_{Q2vsQ1}=0.66; IC 95%: 0.27-1.61; OR_{Q3vsQ1}=0.22; IC 95%: 0.06-0.79) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Hughes y colegas (2011) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre variables antropométricas y cáncer colorrectal en 2,316 casos de cáncer colorrectal y 3,197 miembros de la subcohorte del *Netherlands Cohort Study*.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en hombres (HR_{Q2vsQ1}=0.95; IC 95%: 0.74-1.24; HR_{Q3vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.77-1.28; HR_{Q4vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.81-1.36; HR_{Q5vsQ1}=1.25; IC 95%: 0.96-1.62) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, ingesta total de energía, actividad física ocupacional, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, alcohol, fumar y peso. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre un incremento por cinco unidades en el índice de masa corporal y cáncer colorrectal en hombres (HR=1.25; IC 95%: 1.05-1.46) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal a los 20 años de edad y cáncer colorrectal en hombres (HR_{Q2vsQ1}=0.92; IC 95%: 0.72-1.19; HR_{Q3vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.77-1.28; HR_{Q4vsQ1}=1.09; IC 95%: 0.84-1.41; HR_{Q5vsQ1}=1.21; IC 95%: 0.93-1.56) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre un incremento por 5 unidades en el índice de masa corporal a los 20 años de edad y cáncer colorrectal en hombres (HR=1.15; IC 95%: 0.97-1.37) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre *trouser size (dutch size in 1986)* y cáncer colorrectal en hombres (HR_{Q2vsQ1}=1.31; IC 95%: 0.98-1.74; HR_{Q3vsQ1}=1.46; IC 95%: 1.11-1.91; HR_{Q4vsQ1}=1.56; IC 95%: 1.15-2.10; HR_{Q5vsQ1}=1.63; IC 95%: 1.17-2.29) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y cáncer colorrectal en mujeres (HR_{Q2vsQ1}=0.88; IC 95%: 0.69-1.13; HR_{Q3vsQ1}=0.94; IC 95%: 0.73-1.20; HR_{Q4vsQ1}=0.91; IC 95%: 0.71-116; HR_{Q5vsQ1}=0.97; IC 95%: 0.76-1.24) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, ingesta total de energía, actividad física recreativa, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, alcohol y fumar. No se observó una asociación estadísticamente

significativa entre un incremento por cinco unidades en el índice de masa corporal y cáncer colorrectal en mujeres (HR=0.98; IC 95%: 0.88-1.10) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal a los 20 años de edad y cáncer colorrectal en mujeres (HR_{Q2vsQ1}=1.21; IC 95%: 0.95-1.56; HR_{Q3vsQ1}=1.25; IC 95%: 0.98-1.61; HR_{Q4vsQ1}=1.08; IC 95%: 0.84-1.38; HR_{Q5vsQ1}=1.12; IC 95%: 0.87-1.43) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre un incremento por cinco unidades en el índice de masa corporal a los 20 años de edad y cáncer colorrectal en mujeres (HR=1.04; IC 95%: 0.90-1.19) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre *trouser size (dutch size in 1986)* y cáncer colorrectal en mujeres (HR_{Q2vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.80-1.29; HR_{Q3vsQ1}=0.90; IC 95%: 0.71-1.14; HR_{Q4vsQ1}=0.98; IC 95%: 0.76-1.27; HR_{Q5vsQ1}=1.17; IC 95%: 0.87-1.58) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Kim y colegas (2011) realizaron un estudio de cohorte retrospectivo donde se evaluó la asociación entre síndrome metabólico, estilos de vida y adenomas localizados en el colon distal en 1,562 participantes (1,089 hombres y 473 mujeres). Se utilizó la población del *Health Promotion Center of Ulsan University Hospital* en Korea.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre presión sanguínea diastólica y adenomas localizados en el colon distal ($HR_{Q\geq85mmHg\ vs\ Q<85mmHg}$=0.68; IC 95%: 0.35-1.29) ajustando por las variables edad, sexo, presión sanguínea diastólica y presión sanguínea sistólica, índice de masa corporal, lipoproteínas de alta densidad, triglicéridos y niveles de azúcar en sangre en ayuna según el caso en que aplique. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre presión sanguínea sistólica y adenomas localizados en el colon distal ($HR_{Q\geq130mmHg\ vs\ Q<130mmHg}$ =1.50; IC 95%: 0.82-2.73) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y adenomas localizados en el colon distal ($HR_{Q\geq25kg/m^2 vsQ<25kg/m^2}$=1.66; IC 95%: 1.05-2.62) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre lipoproteínas de alta densidad y adenomas localizados en el colon distal ($HR_{Q\geq40mg/dL\ (\geq50mg/dL)\ vsQ<40mg/dL\ (<50mg/dL)}$=1.04; IC 95%: 0.57-1.88) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre triglicéridos y adenomas localizados en el colon distal ($HR_{Q\geq150mg/dL\ vs\ Q<150mg/dL}$=0.76; IC 95%: 0.45-1.27) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre glucosa en ayuna y adenomas localizados en el colon distal ($HR_{Q\geq110mg/dL\ vs\ Q<110mg/dL}$=1.32; IC 95%: 0.77-2.27) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre tener un componente o más del síndrome metabólico y adenomas localizados en el colon distal, ni entre fumar y adenomas localizados en el colon distal, ni entre alcohol y adenomas localizados en el colon distal ni entre ejercicio y adenomas localizados en el colon distal.

Hughes y colegas (2011) realizaron un estudio prospectivo donde se evaluó la asociación entre índice de masa corporal, actividad física y *CpG Island Methylator Phenotype* en 603 casos de cáncer colorrectal y 4,631 miembros de la sub cohorte del *Netherlands Cohort Study*. Se evaluó CIMP a través de los marcadores de Weisenberger.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal al inicio del estudio y CIMP positivo (HR_{Q2vsQ1}=1.22; IC 95%: 0.67-2.23; HR_{Q3vsQ1}=1.45; IC 95%: 0.90-2.35; HR_{Q4vsQ1}=1.77; IC 95%: 1.01-3.11) cuando se compara el menor con el mayor de los niveles ajustando por las variables edad, sexo, historial familiar de cáncer colorrectal, fumar, educación, ingesta total de energía, alcohol, carnes rojas, frutas, vegetales, granos, actividad física y actividad física ocupacional. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y CIMP negativo (HR_{Q2vsQ1}=1.00; IC 95%: 0.69-1.43; HR_{Q3vsQ1}=1.18; IC 95%: 0.88-1.59; HR_{Q4vsQ1}=1.22; IC 95%: 0.84-1.75) cuando se compara el menor con el mayor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre *trouser/skirt size* al inicio del estudio y CIMP positivo (HR_{Q2vsQ1}=1.66; IC 95%: 1.05-2.69; HR_{Q3vsQ1}=1.66; IC 95%: 0.97-2.85; HR_{Q4vsQ1}=2.01; IC 95%: 1.07-3.77) cuando se compara el menor con el mayor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. También se encontró una asociación estadísticamente significativa entre trouser/skirt size al inicio del estudio y CIMP negativo (HR_{Q2vsQ1}=1.17; IC 95%: 0.88-1.56; HR_{Q3vsQ1}=1.12; IC 95%: 0.80-1.58; HR_{Q4vsQ1}=1.53; IC 95%: 1.04-2.24) cuando se compara el menor con el mayor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre actividad física y CIMP positivo (HR_{Q2vsQ1}=0.50; IC 95%: 0.30-0.81; HR_{Q3vsQ1}=0.81; IC 95%: 0.48-1.36) ni entre actividad física y CIMP negativo (HR_{Q2vsQ1}=0.81; IC 95%: 0.61-1.07; HR_{Q3vsQ1}=0.69; IC 95%: 0.47-1.01) cuando se compara el menor con el mayor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, historial familiar de cáncer colorrectal, *trouser/skirt size*, fumar, educación, ingesta total de energía, alcohol, carnes rojas, frutas, vegetales y granos.

2.7.5 Actividad física

Varios estudios epidemiológicos muestran una asociación inversa entre actividad física y cáncer colorrectal. La inactividad física y el exceso de peso se asocian aproximadamente con una tercera a cuarta parte de los casos de

cáncer colorrectal (Haggar y Boushey, 2009). Los mecanismos biológicos que explican la relación biológica entre actividad física y cáncer colorrectal incluyen: aumento en el movimiento intestinal, fortalecimiento del sistema inmunológico, disminución de los niveles de insulina, reducción de peso y eliminación de los radicales libres (Slattery, 2004). Dos horas diarias de actividad física moderada o una hora diaria de actividad física vigorosa podrían reducir de un 20% a 25% el riesgo de cáncer colorrectal y reducir sobre un 35% el riesgo de cáncer en el colon derecho (Friedenreich et al., 2006; Johnson y Lund, 2007).

Friedenreich y colegas (2006) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre actividad física y cáncer colorrectal en 413,044 participantes del *European Prospective Investigation Into Nutrition and Cancer*. Se encontró una asociación marginalmente significativa entre cáncer de colon y actividad física (HR=0.78, IC 95%: 0.59-1.03) ajustando por las variables edad, centro de estudio, energía, educación, hábito de fumar, peso, estatura, consumo de fibra y consumo de pescado.

Larsson y colegas (2006) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre actividad física y cáncer colorrectal en 45,906 hombres suecos. Se observó que los hombres que realizan 60 minutos o más por día de actividad física durante su tiempo de ocio tienen 43% menor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal en comparación con las personas que realizan 10 minutos o menos por día de actividad física ajustando por las variables edad, educación, historial familiar de cáncer

colorrectal, historial de diabetes mellitus, hábito de fumar, uso de aspirinas e índice de masa corporal. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 0.41-0.79). También se evaluó la asociación entre actividad física y la localización del cáncer colorrectal. Se encontró que los hombres que realizan 60 minutos o más por día de actividad física durante su tiempo de ocio tienen 44% menor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de colon en comparación con los hombres que realizan 10 minutos o menos por día de actividad física ajustando por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 0.37-0.83). También se observó que los hombres que realizan 60 minutos o más por día de actividad física durante su tiempo de ocio tienen 41% menor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de recto en comparación con los hombres que realizan 10 minutos o menos por día de actividad física ajustando por las variables descritas anteriormente. Dicha asociación fue marginalmente significativa (IC 95%: 0.34-1.02).

Mai y colegas (2007) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre actividad física y cáncer colorrectal en 120,147 mujeres participantes del *California Teachers Study*. Se encontró un menor riesgo de cáncer colorrectal en las participantes que reportaron actividad física moderada cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (RR_{Q2vsQ1}=0.95, IC 95%: 0.72-1.24; RR_{Q3vsQ1}=0.78, IC 95%: 0.62-0.97) ajustando por las variables edad y grupo étnico.

Sánchez y colegas (2012) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre actividad física y adenomas colorrectales en 982 pacientes

del *Bellevue Hospital* en la ciudad de New York. Se encontró un menor riesgo de adenomas colorrectales en los pacientes que reportaron ser activos cuando se compara a los pacientes sedentarios (OR=0.67; IC 95%: 0.4-0.9) ajustando por las variables edad, sexo, raza/grupo étnico, ejercicio e índice de masa corporal.

2.7.6 Tabaco

El uso de tabaco (pipa y cigarro) se ha asociado con cáncer colorrectal. Según Chao y colegas (2000) aproximadamente el 12% de las muertes por cáncer colorrectal son asociadas a fumar. El tabaco es una fuente de cancerígenos que incluye aminas, hidrocarbonos y nitrosaminas que podrían aumentar el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal. Los productos de tabaco contienen sobre 3,000 compuestos incluyendo carcinógenos y procarcinógenos (Hecht, 1999; Raimondi et al., 2009). Los procarcinógenos requieren la activación metabólica para ejercer sus efectos carcinogénicos, forman aductos en el ADN, inducen mutaciones e inician carcinogénesis (Hecht, 1999; Raimondi et al., 2009). Los procesos de reparación del ADN son importantes en la determinación si persiste el aducto en el ADN, por lo tanto, polimorfismos podrían estar asociados con diferencias en la eficiencia para reparar los daños al ADN (Kiyohara et al., 2002; Raimondi et al., 2009).

Otani y colegas (2003) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre fumar y cáncer colorrectal en 42,540 hombres y 47,464 mujeres participantes del *Japan Public Health Center-Based*

Prospective Study on Cancer and Cardiovascular Disease. Se observó que los hombres fumadores tienen 40% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal en comparación con los hombres no fumadores. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.10-1.80). En las mujeres no se observó dicha asociación estadística.

Diergaarde y colegas (2003) realizaron un estudio caso-control poblacional en los Países Bajos donde se evaluó la asociación entre fumar (alguna vez fumó) y mutaciones en APC, K-*ras*, gen p53, sobreexpresión de p53 e inestabilidad de microsatélite en 176 casos de cáncer de colon y 249 controles. Se evaluó el exón 15 (codones 1286-1585) para mutaciones en APC, los codones 12 y 13 para mutaciones K-*ras*, los exones del 5 al 8 para mutaciones en el gen p53, la sobreexpresión de p53 se evaluó mediante los anticuerpos DO-7 y PAb 240 (se consideró p53 negativo si menos del 20% de las células mostraron positividad nuclear) y los marcadores *BAT 25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123* y *D17S250* para inestabilidad de microsatélite (tener dos o más marcadores inestables se consideró inestabilidad de microsatélite elevada, tener un marcador inestable se consideró inestabilidad de microsatélite baja y microsatélite estable si nigún marcador se comportó inestable).

Adjunto los resultados obtenidos entre las mutaciones evaluadas y los controles. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre fumar y mutaciones en APC: (OR=0.7; IC 95%: 0.4-1.4) ajustando por las variables edad, sexo, energía total y consumo de alcohol. No se observó una

asociación estadísticamente significativa entre fumar y mutaciones en K-*ras*: (OR=1.4; IC 95%: 0.7-2.8) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar y mutaciones en p53: (OR=0.9; IC 95%: 0.4-1.9) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre fumar y sobreexpresión de p53: (OR=0.9; IC 95%: 0.4-1.9) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar e inestabilidad de microsatélite elevada: (OR=0.8; IC 95%: 0.3-1.8) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Ji y colegas (2006) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre consumo de tabaco y pólipos colorrectales en 4,383 casos de pólipos colorrectales y 33,667 controles con sigmoidoscopías negativas participantes del *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*. Se encontró que las personas que consumen tabaco tienen 4.40 veces la posibilidad de tener un diagnóstico de pólipos hiperplásticos en comparación con las personas que no consumen tabaco ajustando por las variables sexo, edad, educación, consumo de frutas, consumo de alcohol y centros participantes del estudio. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 3.70-5.20). También se encontró que las personas que consumen tabaco tienen 1.80 veces la posibilidad de tener un diagnóstico de pólipos adenomatosos en comparación con las personas que no consumen tabaco

ajustando por las variables descritas anteriormente. Dicha asociación alcanzó significancia estadística (IC 95%: 1.50-2.10).

Samowitz y colegas (2006) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó si la asociación entre fumar y cáncer de colon podría ser explicado mediante las mutaciones *CpG island methylator phenotype* y *BRAF* en 1,315 casos de cáncer de colon y 2,392 controles del *Kaiser Permanente Medical Care Program*. Se consideró CIMP-elevado tener dos o más genes metilados (hMLH1, p16, MINT1, MINT2 y MINT31) y CIMP-bajo tener menos de dos genes metilados. La inestabilidad de microsatélite se evaluó mediante *BAT-26*, *TGFβRII* y 10 tetranucleótidos. Un tumor fue clasificado inestable si 30% o más de las repeticiones mostró inestabilidad y el tumor fue clasificado estable si menos del 30% de las repeticiones mostró inestabilidad. También se evaluó la mutación V600E de *BRAF*.

Se encontró que las personas que fuman más de 20 cigarrillos diarios y tienen un tumor con inestabilidad de microsatélite tienen 2.36 veces la posibilidad de tener un diagnóstico de cáncer de colon CIMP-elevado en comparación con las personas que no fuman ajustando por las variables sexo, edad, índice de masa corporal, actividad física, alcohol, uso de aspirina y/o medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, calorías, fibra dietaria y calcio. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.30-4.29). También se encontró que las personas que fuman más de 20 cigarrillos diarios y tienen un tumor con inestabilidad de microsatélite tienen tres veces la posibilidad de tener un diagnóstico de cáncer de colon con mutaciones en

BRAF en comparación con las personas que no fuman ajustando por las variables descritas anteriormente. Dicha asociación alcanzó significancia estadística (IC 95%: 1.42-6.37).

Weijenberg y colegas (2008) evaluaron la asociación entre fumar y mutaciones en *KRAS* en 648 casos de cáncer colorrectal y 4,083 miembros de la sub cohorte del *Netherlands Cohort Study*. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar y mutaciones en *KRAS* cuando se compara fumadores actuales y no fumadores (RR=0.72; IC 95%: 0.47-1.10) ajustando por las variables edad, sexo, historial familiar de cáncer colorrectal, índice de masa corporal, alcohol y consumo de café. Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre fumar y mutaciones en *KRAS* cuando se compara ex fumadores y no fumadores (RR=1.15; IC 95%: 0.79-1.66) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Curtin y colegas (2009) realizaron un estudio caso-control pareado por sexo y edad donde se evaluó la asociación entre fumar activamente y pasivamente y *TP53*, *KRAS2*, *BRAF* V600E, inestabilidad de microsatélite y *CpG island methylator phenotype* en 750 casos incidentes de cáncer de recto y 1,201 controles del *Kaiser Permanente Medical Program* al norte de California y el estado de Utah. Se evaluó los marcadores *BAT 26* y *TGFβRII* para la inestabilidad de microsatélite, los exones del 5 al 8 para las mutaciones en p53, los codones 12 y 13 para las mutaciones en *KRAS*, la mutación V600E de *BRAF* y para CIMP se evaluó los marcadores *CDKN2A*, *MLH1*, *MINT1*,

MINT2 y *MINT31*. Se consideró CIMP positivo tener dos o más de los marcadores metilados.

Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre fumar por más de 20 años y mutación V600E de *BRAF* (OR=4.2; IC 95%: 1.3-14.2); fumar por más de 20 años e inestabilidad de microsatélite (OR=5.7; IC 95%: 1.1-29.8) ajustando por las variables edad, sexo, raza/grupo étnico, centro de estudio, alcohol, exposición ambiental de tabaco a largo plazo, *GSTM1* y *NAT2*. También se encontró que las personas con exposición ambiental a tabaco mayor a diez horas semanales tienen 50% mayor posibilidad de tener un diagnóstico de mutación en *KRAS2* en comparación a personas con una exposición menor. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.04-2.2) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Byrne y colegas (2010) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre fumar y comportamiento en el cernimiento de cáncer utilizando los datos del año 2007 del *Behavioral Risk Factor Surveillance System* en Florida, Estados Unidos y el *Florida Tobacco Callback Survey*. Además, se evaluó la asociación entre dependencia de nicotina y cumplimiento con el cernimiento de cáncer. Se reportó un total de 10,257 personas con una prueba de sangre oculta en excreta, un total de 13,431 personas con una sigmoidoscopía o colonoscopía, un total de 13, 451 personas con una prueba de sangre oculta en excreta de dos años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de cinco años o menos y un total de

14,635 personas con una prueba de sangre oculta en excreta de dos años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 10 años o menos.

Se encontraron asociaciones inversas estadísticamente significativas entre fumador actual y prueba de sangre oculta en excreta (AOR=0.74; IC 95%: 0.69-0.80); fumador actual y sigmoidoscopía o colonoscopía (AOR=0.60; IC 95%: 0.56-0.65); fumador actual y prueba de sangre oculta en excreta de 2 años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 5 años o menos (AOR=0.62; IC 95%: 0.57-0.67) y fumador actual y prueba de sangre oculta en excreta de 2 años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 10 años o menos (AOR=0.61; IC 95%: 0.56-0.66) ajustando por las variables edad, sexo, raza/grupo étnico, estado civil, educación y estatus de empleo.

Se observaron las siguientes asociaciones entre dependencia de nicotina (moderada vs leve) y prueba de sangre oculta en excreta (AOR= 0.83; IC 95%: 0.65-1.06); dependencia de nicotina (elevada vs leve) y prueba de sangre oculta en excreta (AOR=0.95; IC 95%: 0.74-1.20); dependencia de nicotina (moderada vs leve) y sigmoidoscopía o colonoscopía (AOR=1.08; IC 95%: 0.85-1.37); dependencia de nicotina (elevada vs leve) y sigmoidoscopía o colonoscopía (AOR=1.16; IC 95%: 0.91-1.47); dependencia de nicotina (moderada vs leve) y prueba de sangre oculta en excreta de 2 años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 5 años o menos (AOR=0.93; IC 95%: 0.72-1.20); dependencia de nicotina (elevada vs leve) y prueba de sangre oculta en excreta de 2 años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 5 años o menos (AOR=0.94; IC 95%: 0.73-1.21); dependencia de nicotina

(moderada vs leve) y prueba de sangre oculta en excreta de 2 años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 10 años o menos (AOR=0.95; IC 95%: 0.73-1.22) y dependencia de nicotina (elevada vs leve) y prueba de sangre oculta en excreta de 2 años o menos y una sigmoidoscopía o colonoscopía de 10 años o menos (AOR=0.97; IC 95%: 0.76-1.26) ajustando por las variables edad, sexo, raza/grupo étnico, estado civil, educación, estatus de empleo, cobertura del seguro médico, consumo de frutas y vegetales, condición de salud y actividades físicas y mentales.

Rozek y colegas (2010) realizaron un estudio donde se estimó la prevalencia de la mutación V600E de *BRAF* y se realizaron correlaciones clínicas y sociodemográficas asociadas a esta mutación en 1,297 casos de cáncer colorrectal en el norte de Israel.También se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *TGFβII*, *D2S125*, *D5S346* y *D17S250*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si se encontró inestabilidad en tres o más de los siete marcadores. Inestabilidad de microsatélite baja si uno o dos marcadores mostraron inestabilidad y microsatélite estable si ningún marcador mostró inestabilidad.

La prevalencia de *BRAF* en esta población fue de 5%. La edad promedio de los casos de cáncer colorrectal y mutación *BRAF* fue de 73.8 ± 11.1 años y la edad promedio de los casos de cáncer colorrectal sin mutación *BRAF* fue de 70.3 ± 11.5 años. Se encontró que las personas de origen étnico judío Ashkenazi tenían 87% mayor posibilidad de tener una mutación en BRAF en comparación a personas de otro grupo étnico. Esta asociación fue

estadísticamente significativa (IC 95%: 1.01-3.47). Se observó que las mujeres tenían 97% mayor posibilidad de tener una mutación en *BRAF* en comparación a los hombres. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.17-3.31). También se observó que los tumores con inestabilidad de microsatélite elevada tienen 18.1 veces mayor posibilidad de tener una mutación en *BRAF* en comparación a tumores sin inestabilidad de microsatélite y/o inestabilidad de microsatélite baja. Esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 10.5-31.2).

Nordenvall y colegas (2011) realizaron un estudio de cohorte histórico donde se evaluó la asociación entre consumo de tabaco y cáncer colorrectal y anal en 336,381 trabajadores de construcción en Suecia. Se encontró que las personas que consumen tabaco tienen 8% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de colon en comparación con las personas que no consumen tabaco ajustando por las variables edad e índice de masa corporal. Esta asociación fue marginalmente significativa (IC 95%: 0.99-1.19). También se encontró que las personas que consumen tabaco tienen 16% mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de recto en comparación con las personas que no consumen tabaco ajustando por las variables descritas anteriormente. Dicha asociación alcanzó significancia estadística (IC 95%: 1.04-1.30). Además, se observó que las personas que consumen tabaco tienen 2.41 veces mayor riesgo de tener un diagnóstico de cáncer anal en comparación con las personas que no consumen tabaco ajustando por las variables

descritas anteriormente. Dicha asociación alcanzó significancia estadística (IC 95%: 1.06-5.48).

2.7.7 Uso de alcohol

Estudios epidemiológicos muestran un riesgo elevado entre alcohol y cáncer colorrectal en ambos sexos. No hay evidencia fuerte entre el tipo de bebida y cáncer colorrectal; sin embargo, la cerveza se ha asociado con este tipo de malignidad (Potter y Hunter, 2002). Por otro lado, se considera que el consumo elevado de alcohol es probablemente el factor que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y no el tipo de bebida. Según Pöschl y Seitz (2004), los metabolitos reactivos del alcohol (acetaldehído) pueden ser carcinogénicos. También estos autores, indican que el alcohol puede actuar como solvente ayudando a la penetración de otras moléculas carcinogénicas en la mucosa, producción de prostaglandinas, peroxidación de lípidos y generar radicales libres de oxígeno.

Wakai y colegas (2005) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre consumo de alcohol y cáncer colorrectal en 23,708 hombres y 34,028 mujeres participantes del *Japan Collaborative Cohort Study.* Se encontró que los hombres que consumen alcohol tienen 1.97 (IC 95%: 1.28-3.03) veces el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de colon en comparación con los hombres que no consumen alcohol ajustando por las variables edad, ciudad de residencia, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, hábito de fumar, actividad física, trabajo sedentario, consumo de

vegetales y consumo de carnes. Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de alcohol y cáncer de colon en mujeres (RR=1.03; IC 95%: 0.72-1.45) ajustando por las variables descritas anteriormente. Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de alcohol y cáncer de recto en hombres (RR=1.01; IC 95%: 0.67-1.52) ni en mujeres (RR=0.71; IC 95%: 0.35-1.42) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Chen y colegas (2005) realizaron un estudio de cohorte prospectivo con base poblacional para evaluar la asociación entre consumo de alcohol y cáncer colorrectal en 30,952 hombres y 33,148 mujeres de China. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de alcohol diario y cáncer colorrectal en hombres (RR=1.03; IC 95%: 0.65-1.64) ni en mujeres (RR=1.06; IC 95%: 0.33-3.48) ajustando por las variables edad, hábito de fumar, ocupación, nivel de educación y estado civil.

Poynter y colegas (2009) realizaron un estudio caso-hermano no afectado con base poblacional donde se evaluó la asociación entre fumar y alcohol y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite en 2,253 casos y 4,486 hermanos reclutados en el *Colon Cancer Family Registry*. Se evaluó inestabilidad de microsatélite a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *MYCL*, *D5S346*, *D17S250*, ACTC, *D18S55*, *D10S197* y *BAT34C4*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores mostró inestabilidad, inestabilidad de microsatélite baja si menos

del 30% de los marcadores mostró inestabilidad y microsatélite estable si ningún marcador mostró inestabilidad.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre fumar y cáncer colorrectal, fumar y cáncer de colon derecho ni entre fumar y cáncer de colon izquierdo ($p>0.05$) ajustando por las variables edad y sexo. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre número de cigarrillos y número de años fumando y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=0.86; IC 95%: 0.62-1.17; OR_{Q3vsQ1}=0.90; IC 95%: 0.62-1.29; OR_{Q4vsQ1}=1.07; IC 95%: 0.76-1.50; OR_{Q5vsQ1}=1.85; IC 95%: 1.23-2.79) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre alcohol y cáncer colorrectal (OR_{Q2vsQ1}=1.10; IC 95%: 0.93-1.30; OR_{Q3vsQ1}=1.17; IC 95%: 0.99-1.38; OR_{Q4vsQ1}=1.21; IC 95%: 1.03-1.44) y entre alcohol y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=1.03; IC 95%: 0.74-1.45; OR_{Q3vsQ1}=1.42; IC 95%: 1.04-1.93; OR_{Q4vsQ1}=1.48; IC 95%: 1.08-2.02) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar e inestabilidad de microsatélite ($p>0.05$) ajustando por las variables edad y sexo. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre duración de fumar (número de años) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR_{Q2vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.60-1.76; OR_{Q3vsQ1}=1.36; IC 95%: 0.82-2.27; OR_{Q4vsQ1}=1.94; IC 95%: 1.09-3.46) cuando se compara el mayor con el menor

de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre número de cigarrillos y número de años fumando e inestabilidad de microsatélite baja (OR_{Q2vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.59-1.86; OR_{Q3vsQ1}=1.27; IC 95%: 0.68-2.37; OR_{Q4vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.58-1.89; OR_{Q5vsQ1}=2.03; IC 95%: 1.03-4.00) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre alcohol e inestabilidad de microsatélite baja (OR_{Q2vsQ1}=1.03; IC 95%: 0.57-1.85; OR_{Q3vsQ1}=1.33; IC 95%: 0.75-2.35; OR_{Q4vsQ1}=1.85; IC 95%: 1.06-3.24) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Shin y colegas (2011) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre alcohol y fumar cigarrillos y adenomas colorrectales en 1,242 adenomas colorrectales y 3,019 controles que visitaron el Centro Nacional de Cáncer de la República de Korea.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo actual de alcohol y adenomas colorrectales (OR=0.98; IC 95%: 0.82-1.18) ajustando por las variables sexo, edad, circunferencia de la cintura, historial familiar de cáncer colorrectal y fumar. Sin embargo, se observó una asociación marginalmente significativa entre consumo actual de alcohol y múltiples adenomas colorrectales (OR=1.60; IC 95%: 0.98-2.63) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo pasado de alcohol y adenomas

colorrectales (OR=0.92; IC 95%: 0.65-1.31) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Los fumadores con un consumo actual de cigarrrillos tienen 70% mayor posibilidad de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales comparado a los participantes que nunca han fumado cuando se ajusta por las variables sexo, edad, circunferencia de la cintura, historial familiar de cáncer colorrectal y alcohol. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (OR=1.70; IC 95%: 1.37-2.12). Los fumadores con un consumo actual de cigarrillos tienen 2.16 veces mayor posibilidad de tener un diagnóstico de múltiples adenomas colorrectales comparado a los participantes que nunca han fumado cuando se ajusta por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (OR=2.16; IC 95%: 1.31-3.55). Los ex-fumadores tienen 31% mayor posibilidad de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales comparado a los participantes que nunca han fumado cuando se ajusta por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (OR=1.31; IC 95%: 1.04-1.65).

Breslow y colegas (2011) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre alcohol y mortalidad específica por cáncer en 323,354 participantes del *National Health Interview Survey*, Estados Unidos.

Los hombres con un consumo actual y elevado de alcohol tienen 41% mayor riesgo de morir por cáncer comparado a los hombres que tienen un consumo leve cuando se ajusta por las variables raza/grupo étnico, educación, región, estado civil, fumar e índice de masa corporal. Dicha asociación fue

estadísticamente significativa (RR=1.41; IC 95%: 1.19-1.67). Los hombres con un historial pasado de consumo de alcohol tienen 25% mayor riesgo de morir por cáncer comparado a los hombres que nunca han sido bebedores cuando se ajusta por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (RR=1.25; IC 95%: 1.09-1.45).

Las mujeres con un consumo actual y elevado de alcohol tienen 20% mayor riesgo de morir por cáncer comparado a las mujeres que tienen un consumo leve cuando se ajusta por las variables descritas anteriormente. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (RR=1.20; IC 95%: 1.02-1.41). No se observó una asociación estadísticamente significativa entre historial pasado de consumo de alcohol y morir por cáncer en las mujeres (RR=1.05; IC 95%: 0.94-1.17) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo actual y elevado de alcohol y morir por cáncer colorrectal en hombres (RR=1.08; IC 95%: 0.60-1.96) ni entre consumo actual y elevado de alcohol y morir por cáncer colorrectal en mujeres (RR=1.05; IC 95%: 0.61-1.80) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo pasado de alcohol y morir por cáncer colorrectal en hombres (RR=1.48; IC 95%: 0.95-2.30) ni entre consumo pasado de alcohol y morir por cáncer colorrectal en mujeres (RR=1.08; IC 95%: 0.76-1.52) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Razzak y colegas (2011) realizaron un estudio prospectivo donde se evaluó la asociación entre alcohol y alteraciones genéticas de cáncer colorrectal en 38,001 participantes del *Iowa Women's Health Study*, (IWHS, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos.

La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *BAT34C4*, ACTC, *D5S346*, *D18S55*, *D17S250*, *D10197* y MYCL. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores mostró inestabilidad e inestabilidad de microsatélite baja y/o microsatélite estable si menos del 30% de los marcadores mostró inestabilidad. *CpG island methylation* se evaluó mediante los marcadores CACNA1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3 y SOCS1. Se consideró CIMP positivo si tres o más de los marcadores estaban hipermetilados y CIMP negativo si dos o menos de los marcadores estaban hipermetilados. Por último, se evaluó la mutación V600E de *BRAF*.

No se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre alcohol e inestabilidad de microsatélite elevada (RR_{Q2vsQ1}=0.79; IC 95%: 0.46-1.36; RR_{Q3vsQ1}=0.83; IC 95%: 0.43-1.61; RR_{Q4vsQ1}=1.06; IC 95%: 0.62-1.82; RR_{Q5vsQ1}=1.09; IC 95%: 0.63-1.90); entre alcohol y CIMP positivo (RR_{Q2vsQ1}=0.74; IC 95%: 0.44-1.24; RR_{Q3vsQ1}=0.74; IC 95%: 0.38-1.42; RR_{Q4vsQ1}=1.12; IC 95%: 0.68-1.83; RR_{Q5vsQ1}=0.83; IC 95%: 0.47-1.49); ni entre alcohol y mutación en *BRAF* (RR_{Q2vsQ1}=0.74; IC 95%: 0.43-1.25; RR_{Q3vsQ1}= 0.62; IC 95%: 0.30-1.28; RR_{Q4vsQ1}=1.01; IC 95%: 0.60-1.72; RR_{Q5vsQ1}=0.87; IC 95%: 0.48-1.56) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles

ajustando por las variables edad, índice de masa corporal, razón cintura cadera, fumar, uso de estrógeno exógeno, actividad física, ingesta total y diaria de energía, grasas totales, sucrosa, carnes rojas, calcio, folato, metionina y vitamina E.

2.7.8 Aspirina

Estudios clínicos han observado que la aspirina disminuye el riesgo de adenomas colorrectales y cáncer. El uso prolongado de aspirinas y medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales reducen el riesgo de cáncer colorrectal mediante la inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2, por sus siglas en inglés) (Tuynman, Peppelenbosch y Richel, 2004; Johnson y Lund, 2007). La aspirina inhibe a la actividad de COX-2. Esta enzima cataliza uno de los procesos en la producción de prostanglandinas.

La inflamación crónica podría propiciar el desarrollo y progresión de cáncer colorrectal (Coussens y Werb, 2002; Mantovani et al., 2008; Wang y DuBois, 2008; MacFarlane y Stover, 2007; Barry et al., 2009). Los niveles elevados de COX-2 han sido correlacionados con tamaños grandes de tumores colorrectales, etapas avanzadas, invasión a nódulos linfáticos, peor sobrevida y mayor riesgo para recurrencia (Sheehan et al., 1999; Tomozawa et al., 2000; Zhang y Sun, 2002; Soumaoro et al., 2004; Barry et al., 2009).

Barry y colegas (2009) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre variación genética de COX-2 y recurrencia de adenomas colorrectales en 979 participantes del *Aspirin/Folate Polyp Prevention Study*.

Se evaluó un total de seis polimorfismos de COX-2 (rs20417, rs2745557, rs5277, rs20432, rs 5275 y rs4648310).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo rs4648310 (AG vs AA) y recurrencia de adenomas colorrectales (RR=1.35; IC 95%: 1.03-1.77) ajustando por las variables edad, sexo y raza/grupo étnico.

Cole y colegas (2009) realizaron un meta-análisis donde se evaluó la asociación entre aspirina y adenomas colorrectales. Se evaluaron un total de cuatro ensayos clínicos con un total de 2,967 participantes. Los ensayos clínicos evaluaron recurrencia de adenomas y las dosis de aspirina utilizadas fluctuaron entre 81 a 325mg/d. Se encontraron asociaciones protectivas estadísticamente significativas, entre tomar aspirina y adenomas colorrectales (RR=0.83; IC 95%: 0.72-0.96) y entre tomar aspirina y adenomas avanzados (RR=0.72; IC 95%: 0.57-0.90).

Grau y colegas (2009) llevaron a cabo un estudio donde se evaluó la persistencia del efecto protectivo después de la cesación del tratamiento de aspirina en un ensayo clínico y si ésta se afecta por la duración y frecuencia subsiguiente del uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales en adenomas colorrectales en la población del *Aspirin/Folate Polyp Prevention Study* (AFPPS, por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos. La población de estudio fue de 850 pacientes (285 personas en el grupo placebo, 284 personas con una dosis baja de aspirina y 281 personas con una dosis elevada de aspirina). La información sobre el uso de medicamentos anti-

inflamatorios no esteroidales luego del periodo de estudio previo se obtuvo mediante cuestionarios. El uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales se clasificó de la manera siguiente: uso esporádico (< 2 días a la semana), uso moderado (2 a 3 días a la semana) y uso frecuente (≥ 4 días a la semana).

Se encontró una asociación protectiva estadísticamente significativa entre los participantes asignados a aspirina durante el ensayo clínico y uso frecuente de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales posterior al estudio y los adenomas colorrectales (RR=0.67; IC 95%: 0.47-0.94). Dicha asociación fue ajustada por las variables dosis de aspirina, edad, sexo, centro de estudio, índice de masa corporal, tiempo del tratamiento de aspirina, tiempo del tratamiento posterior de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, número de adenomas antes de la aleatorización y presencia de adenomas durante el periodo de aleatorización. También se observó una asociación protectiva estadísticamente significativa entre los participantes asignados a aspirina (81 miligramos) durante el ensayo clínico y uso frecuente de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales posterior al estudio y adenomas colorrectales (RR=0.62; IC 95%: 0.39-0.98) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Chia y colegas (2006) realizaron un estudio caso-control con base poblacional donde se evaluó las asociaciones entre fumar y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite y uso regular de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y cáncer colorrectal e inestabilidad de

microsatélite. La población de estudio consistió de 1,792 casos incidentes de cáncer colorrectal y 1,501 controles del *Seattle Colorectal Cancer Family Registry* (Seattle CCFR, por sus siglas en inglés). La inestabilidad de microsatélite fue evaluada a través de nueve marcadores (*BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *BAT34C4*, ACTC, *D5S346*, *D18S55*, *D10197* y MYCL). Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si más del 30% de los marcadores mostró inestabilidad e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable si menos del 30% de los marcadores mostró inestabilidad.

Las personas fumadoras tienen 40% mayor posibilidad de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal cuando se compara con personas no fumadoras ajustando por las variables edad, sexo, uso de terapia hormonal, índice de masa corporal, historial familiar e historial de cernimiento. Dicha asociación fue estadísticamente significativa (OR=1.4; IC 95%: 1.2-1.6). Las personas con uso actual de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales tienen 30% menor posibilidad de tener un diagnóstico de cáncer colorrectal cuando se compara con personas que no usan medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales ajustando por las variables descritas anteriormente. Esta asociación fue estadísticamente significativa (OR=0.7; IC 95%: 0.6-0.9).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar y cáncer colorrectal en los participantes con inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.0; IC 95%: 1.5-2.8) ajustando por las variables descritas anteriormente. También se observó una asociación estadísticamente

significativa entre fumar y cáncer colorrectal en los participantes con inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR=1.3; IC 95%: 1.1-1.5) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre uso actual de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y cáncer colorrectal en los participantes con inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR=0.7; IC 95%: 0.6-0.9) ajustando por las variables descritas anteriormente.

2.8 Dieta

Existen numerosas hipótesis sobre la influencia adversa de las carnes rojas y la alimentación alta en grasas y los beneficios de las frutas, los vegetales y la fibra en cáncer colorrectal. Estudios epidemiológicos que han evaluado la asociación entre consumo de frutas y vegetales y cáncer colorrectal son inconsistentes, y la mayoría solo encuentra una reducción del riesgo en categorías de frutas y vegetales específicas como los vegetales de hoja verde y los vegetales crucíferos (Potter y Hunter, 2002). Los vegetales crucíferos (brécol, coles) han sido asociados con una reducción de cáncer colorrectal debido a su contenido de glucosinolatos (Johnson y Lund, 2007). Los vegetales contienen una gran cantidad de sustancias y micronutrientes, como los carotenoides y ascorbato con actividades antioxidantes y otros compuestos como los fenoles, flavonoides e índoles con variedad de propiedades anticancerígenas. La asociación entre fibra y cáncer colorrectal es inconsistente. Algunas explicaciones para esta inconsistencia incluyen la

naturaleza heterogénea de la fibra y el método de medición. La fibra en el intestino delgado produce cadenas cortas de ácidos grasos y butirato, un promotor de apoptosis en las células del colon de acuerdo a estudios in vitro (Gibson et al., 1996; Johnson, 2002; Johnson y Lund, 2007).

Por otro lado, el consumo de carnes se ha asociado con un riesgo elevado de cáncer colorrectal. Estudios epidemiológicos han observado asociaciones entre consumo de carnes y cáncer colorrectal que varían desde 2.5 veces a 6.0 veces el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal en personas que tienen un consumo frecuente de carnes. Sin embargo, se ha observado al pescado como un factor protectivo para cáncer colorrectal. Este efecto protector puede atribuirse a la ingesta de los aceites del pescado que contienen n-3 ácidos grasos poliinsaturados que podrían proveer efectos anti carcinogénicos en la mucosa colónica mediante la reducción de la producción de eicosanoides proinflamatorios y la inhibición de la expresión y la actividad de COX-2 (análogo en aspirina y medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales) (Hall et al., 2007; Johnson y Lund, 2007).

El folato es obtenido mediante la dieta y los suplementos dietarios (Pellegrini, Argibay y Gómez, 2010). Fuentes ricas en folato son los vegetales de hoja verde oscura, frutas, levadura y el hígado (Hubner y Houlston, 2009; Pellegrini, Argibay y Gómez, 2010). El folato es esencial para la síntesis normal y la reparación del ADN porque la conversión de *deoxyuridylate* a *thymidylate* requiere la reducción de *5,10-methylenetetrahydrofolate* a *5-methyltetrahydrofolate* por la enzima *methylenetetrahydrofolate reductase*

(MTHFR, por sus siglas en inglés) (enzima clave en el metabolismo de folato) (Johnson y Lund, 2007). Una deficiencia de *5,10-methylenetetrahydrofolate* produce un desbalance en las reservas del *intracellular deoxynucleoside triphosphate*, la falta de incorporación de uracilo en el ADN y un exceso de roturas de doble cadena (Wickramasinghe y Fida, 1994; Johnson y Lund, 2007). Los bajos niveles de *5-methyltetrahydrofolate* pueden reducir la disponibilidad del *methyl-donor S-adenosyl methionine* causando metilación anormal de citosina, ambas secuencias del dinucleótido citosina-guanina llamadas *CpG-islands* y asociados con regiones de promotores de genes y en todo el ADN no codificante (Johnson y Lund, 2007). La ingesta inadecuada (deficiencia) de micronutrientes como el ácido fólico, vitamina C y vitamina B6, contribuyen a daño en el ADN, cáncer y enfermedad degenerativa (Ames, 2001; Johnson y Lund, 2007).

Según estudios clínicos el consumo de calcio reduce el riesgo de cáncer colorrectal (Johnson y Lund, 2007). Datos experimentales indican que la suplementación oral de calcio modifica la proliferación celular de las criptas en humanos suprimiendo así la neoplasia (Bostick, 1997; Johnson y Lund, 2007). Datos de modelos experimentales mencionan que la vitamina D suprime proliferación y promueve la diferenciación (Díaz et al., 2000; Johnson y Lund, 2007).

Park y colegas (2007) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre consumo de frutas y vegetales y cáncer colorrectal en la población del *NIH-AARP Diet and Health Study* en los

Estados Unidos. En esta investigación se analizaron 291,094 hombres y 196,949 mujeres que pertenecen a la Asociación Americana de Personas Retiradas. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de frutas y cáncer colorrectal en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles (RR_{Q2vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.89-1.16; RR_{Q3vsQ1}=1.00; IC 95%: 0.87-1.15; RR_{Q4vsQ1}=0.87; IC 95%: 0.75-1.01; RR_{Q5vQ1}=1.06; IC 95%: 0.91-1.23) ajustando por las variables educación, actividad física, hábito de fumar, consumo de alcohol, consumo de carnes rojas, calcio dietario e ingesta calórica. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de vegetales y el cáncer colorrectal en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles (RR_{Q2vsQ1}=0.86; IC 95%: 0.76-0.99; RR_{Q3vsQ1}=0.79; IC 95%: 0.69-0.91; RR_{Q4vsQ1}=0.89; IC 95%: 0.78-1.02; RR_{Q5vsQ1}=0.82; IC 95%: 0.71-0.94) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de frutas y cáncer colorrectal en mujeres (RR_{Q2vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.83-1.25; RR_{Q3vsQ1}=0.96; IC 95%: 0.77-1.18; RR_{Q4vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.85-1.30; RR_{Q5vsQ1}=1.09; IC 95%: 0.88-1.36) ni entre el consumo de vegetales y cáncer colorrectal (RR_{Q2vsQ1}= 1.01; IC 95%: 0.82-1.24; RR_{Q3vsQ1}=1.09; IC 95%: 0.89-1.33; RR_{Q4vsQ1}=0.94; IC 95%: 0.76-1.16; RR_{Q5vsQ1}=1.12, IC 95%: 0.90-1.38) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Annema y colegas (2011) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre consumo de frutas y vegetales y cáncer colorrectal

en 834 casos y 939 controles. Se utilizó la población del *Western Australian Bowel Health Study*. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de frutas y vegetales y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=1.23; IC 95%: 0.84-1.81; AOR_{Q3vsQ1}=1.01; IC 95%: 0.67-1.51; AOR_{Q4vsQ1}=0.58; IC 95%: 0.36-0.93) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, sexo, índice de masa corporal a los veinte años de edad, ingesta de energía, uso de multivitaminas, alcohol, actividad física, fumar, diabetes y estatus socioeconómico. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de frutas y vegetales y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=0.72; IC 95%: 0.48-1.08; AOR_{Q3vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.69-1.50; AOR_{Q4vsQ1}=0.75; IC 95%: 0.49-1.14) ni entre consumo de frutas y vegetales y cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=1.08; IC 95%: 0.74-1.59; AOR_{Q3vsQ1}=1.19; IC 95%: 0.81-1.75; AOR_{Q4vsQ1}=1.03; IC 95%: 0.68-1.55) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de vegetales y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=0.92; IC 95%: 0.63-1.36; AOR_{Q3vsQ1}=0.72; IC 95%: 0.48-1.09; AOR_{Q4vsQ1}=0.68; IC 95%: 0.44-1.04) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de vegetales y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=0.87; IC 95%: 0.58-1.29; AOR_{Q3vsQ1}=0.89; IC 95%: 0.60-1.32; AOR_{Q4vsQ1}=0.97; IC 95%: 0.65-1.45) ni entre consumo de vegetales y

cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.71-1.51; AOR_{Q3vsQ1}=0.98; IC 95%: 0.67-1.43; AOR_{Q4vsQ1}=0.97; IC 95%: 0.65-1.44) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de vegetales brassica (repollo, brécol, coliflor y coles de Bruselas) y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=0.78; IC 95%: 0.54-1.13; AOR_{Q3vsQ1}=0.80; IC 95%: 0.54-1.18; AOR_{Q4vsQ1}=0.62; IC 95%: 0.41-0.93) y entre consumo de vegetales brassica y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=0.94; IC 95%: 0.64-1.36; AOR_{Q3vsQ1}=0.87; IC 95%: 0.58-1.30; AOR_{Q4vsQ1}=0.64; IC 95%: 0.41-0.99) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de vegetales brassica y cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=1.49; IC 95%: 1.03-2.17; AOR_{Q3vsQ1}=1.45; IC 95%: 0.98-2.14; AOR_{Q4vsQ1}=1.24; IC 95%: 0.82-1.86) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de vegetales amarillo oscuro y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=0.83; IC 95%: 0.58-1.21; AOR_{Q3vsQ1}=0.68; IC 95%: 0.43-1.06; AOR_{Q4vsQ1}=0.61; IC 95%: 0.41-0.92) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de

vegetales amarillo oscuro y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=0.62; IC 95%: 0.42-0.91; AOR_{Q3vsQ1}=0.70; IC 95%: 0.46-1.08; AOR_{Q4vsQ1}=0.83; IC 95%: 0.57-1.21) ni entre consumo de vegetales amarillo oscuro y cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=0.76; IC 95%: 0.53-1.09; AOR_{Q3vsQ1}=0.68; IC 95%: 0.44-1.04; AOR_{Q4vsQ1}=0.85; IC 95%: 0.59-1.24) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de otros vegetales y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=0.88; IC 95%: 0.59-1.29; AOR_{Q3vsQ1}=0.77; IC 95%: 0.52-1.14; AOR_{Q4vsQ1}=0.64; IC 95%: 0.42-0.98) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de otros vegetales y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=0.92; IC 95%: 0.62-1.36; AOR_{Q3vsQ1}=0.90; IC 95%: 0.61-1.33; AOR_{Q4vsQ1}=0.91; IC 95%: 0.61-1.36) ni entre consumo de otros vegetales y cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=0.92; IC 95%: 0.63-1.33; AOR_{Q3vsQ1}=1.15; IC 95%: 0.80-1.65; AOR_{Q4vsQ1}=0.79; IC 95%: 0.53-1.18) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de manzanas y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=0.72; IC 95%: 0.47-1.10; AOR_{Q3vsQ1}=0.59; IC 95%: 0.36-0.97; AOR_{Q4vsQ1}=0.51; IC 95%: 0.34-0.77) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación

estadísticamente significativa entre consumo de manzanas y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=1.21; IC 95%: 0.75-1.94; AOR_{Q3vsQ1}=1.29; IC 95%: 0.77-2.15; AOR_{Q4vsQ1}=1.13; IC 95%: 0.72-1.77) ni entre consumo de manzanas y cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=0.65; IC 95%: 0.43-0.99; AOR_{Q3vsQ1}=0.93; IC 95%: 0.59-1.45; AOR_{Q4vsQ1}=0.73; IC 95%: 0.49-1.08) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre jugo de frutas y cáncer de recto (AOR_{Q2vsQ1}=1.44; IC 95%: 0.93-2.23; AOR_{Q3vsQ1}=1.29; IC 95%: 0.87-1.92; AOR_{Q4vsQ1}=1.74; IC 95%: 1.24-2.45) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre jugo de frutas y cáncer en el colon proximal (AOR_{Q2vsQ1}=1.06; IC 95%: 0.68-1.66; AOR_{Q3vsQ1}=1.20; IC 95%: 0.82-1.77; AOR_{Q4vsQ1}=1.06; IC 95%: 0.74-1.49) ni entre jugo de frutas y cáncer en el colon distal (AOR_{Q2vsQ1}=1.23; IC 95%: 0.78-1.94; AOR_{Q3vsQ1}=0.93; IC 95%: 0.61-1.43; AOR_{Q4vsQ1}=1.41; IC 95%: 0.99-2.01) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Wakai y colegas (2007) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluó la asociación entre fibra y cáncer colorrectal en 43,115 participantes del *Japan Collaborative Cohort Study*. Se encontró una asociación inversa marginalmente significativa entre consumo de fibra y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles

(RR_{Q2vsQ1}=0.96; IC 95%: 0.72-1.27; RR_{Q3vsQ1}=0.72; IC 95%: 0.53-0.99; RR_{Q4vsQ1}=0.73; IC 95%: 0.51-1.03) ajustando por las variables sexo, edad, lugar de reclutamiento, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, consumo de alcohol, hábito de fumar, índice de masa corporal, actividad física, trabajo sedentario, consumo de carnes y cerdo, ingesta calórica, consumo de folato, calcio y vitamina D. En este estudio también se evaluó la asociación entre consumo de fibra y la localización del cáncer colorrectal. Se encontró una asociación inversa estadísticamente significativa entre consumo de fibra y cáncer de colon cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles ajustando por las variables descritas anteriormente (RR_{Q2vsQ1}=0.90; IC 95%: 0.64-1.26; RR_{Q3vsQ1}=0.56; IC 95%: 0.38-0.83; RR_{Q4vsQ1}=0.58; IC 95%:0.38-0.88). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de fibra y cáncer de recto (RR_{Q2vsQ1}= 0.98; IC 95%: 0.56-1.70; RR_{Q3vsQ1}=1.13; IC 95%: 0.64-2.00; RR_{Q4vsQ1}=1.10; IC 95%: 0.59-2.07) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Cocer carnes a temperaturas elevadas podría producir aminas heterocíclicas y otros mutágenos (Santarelli, Pierre y Corpet, 2008). Wu y colegas (2006) evaluaron la asociación entre ingesta de aminas heterocíclicas, 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5,*f*]quinoxaline MeIQx, por sus siglas en inglés), 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine (PhIP, por sus siglas en inglés), 2-amino-3,4,8-trimethylimidazo[4,5,-*f*]quinoxaline (DiMeIQx, por sus siglas en inglés) y mutagenicidad de un derivado de carnes (MDM, por sus

siglas en inglés) y adenomas localizados en el colon distal en 14,032 participantes del *Health Professionals Follow-up Study Cohort*.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre MDM y adenomas localizados en el colon distal cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles (OR_{Q2vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.78-1.41; OR_{Q3vsQ1}=1.32; IC 95%: 1.00-1.75; OR_{Q4vsQ1}=1.39; IC 95%: 1.05-1.84; OR_{Q5vsQ1}=1.29; IC 95%: 0.97-1.72) ajustando por las variables edad, historial familiar de cáncer colorrectal, razón para realizar el procedimiento de colonoscopía, historial de colonoscopía negativa antes del año 1996, actividad física, estatus de fumar, raza/grupo étnico, uso de aspirinas, ingesta total de energía, calcio y folato. Tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa entre MeIQx y adenomas localizados en el colon distal cuando se compara el mayor con el menor de los quintiles (OR_{Q2vsQ1}=1.18; IC 95%: 0.88-1.57; OR_{Q3vsQ1}=1.22; IC 95%: 0.91-1.63; OR_{Q4vsQ1}=1.19; IC 95%: 0.89-1.59; OR_{Q5vsQ1}=1.28; IC 95%: 0.95-1.71) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se encontró una asociación entre PhIP y adenomas localizados en el colon distal (OR_{Q2vsQ1}=0.97; IC 95%: 0.74-1.28; OR_{Q3vsQ1}=0.93; IC 95%: 0.71-1.23; OR_{Q4vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.80-1.38; OR_{Q5vsQ1}=1.11; IC 95%: 0.85-1.46) ni entre DiMeIQx y adenomas localizados en el colon distal (OR_{Q2vsQ1}=0.72; IC 95%: 0.51-1.03; OR_{Q3vsQ1}=0.97; IC 95%: 0.75-1.25; OR_{Q4vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.79-1.26; OR_{Q5vsQ1}=1.08; IC 95%: 0.86-1.37) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Ferrucci y colegas (2009) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre consumo de carnes rojas, métodos de cocción, mutágenos de la carne (aminas heterocíclicas e hidrocarbonos aromáticos policíclicos), hierro hemo y nitrito de las carnes y adenomas colorrectales en 807 mujeres (158 casos prevalentes de adenomas colorrectales y 649 controles) del *Colorectal Neoplasia Screening with Colonoscopy in Asymptomatic Women at Regional Navy/Army Medical Centers Study* (CONCeRN Study, por sus siglas en inglés).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre ingerir carnes rojas y los adenomas colorrectales cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles (OR_{Q2vsQ1}=2.97; IC 95%: 1.64-5.37; OR_{Q3vsQ1}=2.05; IC 95%: 1.10-3.84; OR_{Q4vsQ1}=2.02; IC 95%: 1.06-3.83) ajustando por las variables edad, educación, raza/grupo étnico, estatus de fumar, actividad física, índice de masa corporal, centro de estudio, uso actual de terapia hormonal, historial familiar de pólipos y/o cáncer colorrectal, uso regular de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, alcohol, fibra, calcio dietario, calcio proveniente de suplementos e ingesta total de calorías.

También, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre *HCA: 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline* y adenomas colorrectales cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles (OR_{Q2vsQ1}=1.43; IC 95%: 0.81-2.54; OR_{Q3vsQ1}=1.81; IC 95%: 1.01-3.24; OR_{Q4vsQ1}=1.90; IC 95%: 1.05-3.42) ajustando por las variables descritas

anteriormente. No se observó asociaciones entre hierro y nitritos de las carnes y adenomas colorrectales ajustando por las variables descritas anteriormente.

Cross y colegas (2010) realizaron un estudio de cohorte prospectivo donde se evaluaron los potenciales mecanismos de tipos de carnes y métodos de cocción de las carnes para estimar la ingesta de mutágenos formados durante la cocción a temperaturas elevadas (aminas heterocíclicas, hidrocarbonos aromáticos policíclicos), hierro hemo, nitrato y nitritos y cáncer colorrectal en 300,948 participantes del *NIH-AARP Diet and Health Study.*

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre carnes rojas y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=1.00; IC 95%: 0.87-1.14; HR_{Q3vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.87-1.13; HR_{Q4vsQ1}=1.18; IC 95%: 1.03-1.34; HR_{Q5vsQ1}=1.24; IC 95%: 1.09-1.42) ajustando por las variables sexo, educación, índice de masa corporal, fumar, ingesta de energía total, fibra, calcio dietario, carnes blancas, carnes rojas y carnes procesadas según el caso aplique. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre carnes procesadas y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.91-1.18; HR_{Q3vsQ1}=1.07; IC 95%: 0.94-1.23; HR_{Q4vsQ1}=1.16; IC 95%: 1.02-1.32; HR_{Q5vsQ1}=1.16; IC 95%: 1.01-1.32) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación protectiva estadísticamente significativa entre carnes blancas y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=0.93; IC 95%: 0.83-1.05; HR_{Q3vsQ1}=0.95; IC 95%: 0.84-1.06; HR_{Q4vsQ1}=0.91; IC 95%:

0.81-1.03; HR_{Q5vsQ1}=0.85; IC 95%: 0.76-0.97) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación protectiva estadísticamente significativa entre hierro total y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=0.91; IC 95%: 0.81-1.02; HR_{Q3vsQ1}=0.88; IC 95%: 0.78-0.99; HR_{Q4vsQ1}=0.81; IC 95%: 0.72-0.91; HR_{Q5vsQ1}=0.75; IC 95%: 0.66-0.86) ajustando por las variables sexo, educación, índice de masa corporal, fumar, ingesta de energía total y calcio dietario. Se encontró una asociación protectiva estadísticamente significativa entre hierro dietario y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=0.82; IC 95%: 0.73-0.92; HR_{Q3vsQ1}=0.80; IC 95%: 0.70-0.90; HR_{Q4vsQ1}=0.79; IC 95%: 0.69-0.90; HR_{Q5vsQ1}=0.75; IC 95%: 0.65-0.87) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación marginalmente significativa entre hierro hemo y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=1.00; IC 95%: 0.88-1.13; HR_{Q3vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.90-1.16; HR_{Q4vsQ1}=1.07; IC 95%: 0.94-1.21; HR_{Q5vsQ1}=1.13; IC 95%: 0.99-1.29) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre nitrato proveniente de carnes procesadas y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=0.96; IC 95%: 0.85-1.10; HR_{Q3vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.91-1.18; HR_{Q4vsQ1}=1.13; IC 95%: 1.00-1.29; HR_{Q5vsQ1}=1.16; IC 95%: 1.02-1.32) ajustando por las variables descritas

anteriormente. Se observó una asociación marginalmente significativa entre nitrito proveniente de carnes procesadas y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.87-1.12; HR_{Q3vsQ1}=1.07; IC 95%: 0.94-1.21; HR_{Q4vsQ1}=1.12; IC 95%: 0.98-1.27; HR_{Q5vsQ1}=1.11; IC 95%: 0.97-1.25) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre *2-amino-3,8- dimethylimidazo [4,5-f] quinoxaline* y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=1.01; IC 95%: 0.89-1.15; HR_{Q3vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.88-1.13; HR_{Q4vsQ1}=1.08; IC 95%: 0.95-1.22; HR_{Q5vsQ1}=1.19; IC 95%: 1.05-1.34) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre *2-amino-3,4,8-trimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline* y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=1.02; IC 95%: 0.84-1.25; HR_{Q3vsQ1}=0.96; IC 95%: 0.86-1.07; HR_{Q4vsQ1}=1.06; IC 95%: 0.95-1.18; HR_{Q5vsQ1}=1.17; IC 95%: 1.05-1.29) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre actividad mutagénica y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (HR_{Q2vsQ1}=0.98; IC 95%: 0.86-1.11; HR_{Q3vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.92-1.18; HR_{Q4vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.93-1.19; HR_{Q5vsQ1}=1.14; IC 95%: 1.01-1.29) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Nöthlings y colegas (2009) realizaron un estudio caso-control pareado por frecuencia (sexo, edad y grupo étnico) donde se evaluó los efectos de N-

acetyltransferasas NAT 1 y 2 (enzimas que catalizan la activación metabólica de aminas heterocíclicas) en la asociación del consumo de carnes, ingesta de aminas heterocíclicas (HCA, por sus siglas en inglés) y fumar y cáncer colorrectal. Se analizaron 1,009 casos incidentes y 1,522 controles para la evaluación de las variables consumo de carnes y fumar y 398 casos y 1,444 controles en la evaluación para el consumo de aminas heterocíclicas.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre número de cigarrillos y años fumando y cáncer colorrectal cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.34; IC 95%: 1.11-1.62; OR_{Q3vsQ1}=1.51; IC 95%: 1.17-1.95) ajustando por las variables sexo, edad durante la muestra de sangre, raza/grupo étnico, historial familiar de cáncer colorrectal, índice de masa corporal, fibra dietaria, calcio, vitamina D, ácido fólico, etanol, actividad física y consumo de carnes rojas. No se observó asociaciones estadísticamente significativas entre carnes rojas, carnes procesadas, aminas heterocíclicas y método de cocción de la carne y cáncer colorrectal ajustando por las variables descritas anteriormente ($p>0.05$).

Dahm y colegas (2010) realizaron un estudio caso-control anidado donde se evaluó la asociación entre ingesta de grasa y subtipos de grasa y cáncer colorrectal en 579 casos incidentes de cáncer colorrectal y 1,996 controles pareados por sexo, edad al reclutamiento y mes durante se completó el diario de alimentos. La población de referencia corresponde a los estudios *EPIC-Norfolk*, *EPIC-Oxford*, *Guernsey Study*, *Medical Research Council National Survey of Health and Development* (MRC NSHD, por sus siglas en

inglés), *Oxford Vegetarian Study, United Kingdom Women's Cohort Study* (UKWCS, por sus siglas en inglés) y *Whitehall II*.

No se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre grasa total, subtipos de grasa (grasas saturadas, grasas monoinsaturadas y grasas poliinsaturadas) y cáncer colorrectal ajustando por las variables fibra, alcohol, actividad física, clase social, educación y estatus de fumar ($p>0.05$).

González y Riboli (2010) presentan un resumen de las asociaciones entre factores dietéticos y cáncer en el *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* (EPIC, por sus siglas en inglés). El *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* es un cohorte prospectivo multicéntrico que incluye a diez países europeos (Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Italia, Países Bajos, Noruega, España, Suecia y Reino Unido). Esta cohorte cuenta con 519,978 participantes.

Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre fibra dietaria y cáncer colorrectal (HR=0.58; IC 95%: 0.41-0.85); fibra dietaria y cáncer colorrectal ajustando por consumo de folato (HR=0.79; IC 95%: 0.63-0.99); pescado y cáncer colorrectal (HR=0.46; IC 95%: 0.27-0.77); frutas y vegetales y cáncer colorrectal (HR=0.94; IC 95%: 0.89-0.99); calcio dietario y cáncer colorrectal (RR=0.69; IC 95%: 0.50-0.96) y carnes rojas y procesadas y cáncer colorrectal (RR=1.55; IC 95%: 1.19-2.02).

Lubin y colegas (1997) realizaron un estudio caso-control pareado donde se evaluó la asociación entre hábitos nutricionales y adenomas colorrectales en la población del *Screening Program of the Gastroenterology*

Department, Tel Aviv Medical Center. Se evaluó un total de 196 pacientes con adenomas colorrectales y 196 controles con pruebas de sangre oculta en excreta y sigmoidoscopías negativas. Los casos y los controles fueron pareados por sexo, edad, país de origen y tiempo de seguimiento. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre grasa animal y adenomas colorrectales cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por ingesta calórica y actividad física (OR_{Q2vsQ1}=1.50; OR_{Q3vsQ1}=2.40; p=0.01). Se encontró una asociación entre caroteno y adenomas colorrectales (OR_{Q2vsQ1}=0.80; OR_{Q3vsQ1}=0.60; p=0.06) y vitamina E y adenomas colorrectales (OR_{Q2vsQ1}=0.80; OR_{Q3vsQ1}=0.60; p=0.07) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente; estas asociaciones fueron marginalmente significativas.

Mizoue y colegas (2005) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre patrones en la dieta y adenomas colorrectales en 1,341 varones de las Fuerzas Armadas de Japón. Tres patrones de dieta fueron creados a través de un análisis de factores. Los patrones de dieta fueron: 1) alto en frutas y vegetales, alto en productos lácteos, alto en almidón y bajo en alcohol; 2) patrón de carnes; 3) patrón de dieta japonesa. Se encontró una asociación inversa estadísticamente significativa entre patrón alto en frutas y vegetales, alto en productos lácteos, alto en almidón y bajo en alcohol y adenomas colorrectales en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles (OR_{Q2vsQ1}=0.97; IC 95%: 0.70-1.36; OR_{Q3vsQ1}=

0.71; IC 95%: 0.50-1.01; OR_{Q4vsQ1}=0.62; IC 95%: 0.43-0.90) ajustando por las variables hospital de reclutamiento, edad, historial familiar de cáncer colorrectal, ocupación, índice de masa corporal, hábito de fumar y actividad física. No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre patrón de carnes y adenomas colorrectales en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles (OR_{Q2vsQ1}=0.87; IC 95%: 0.61-1.23; OR_{Q3vsQ1}=0.91; IC 95%: 0.64-1.28; OR_{Q4vsQ1}=0.86; IC 95%: 0.60-1.23) ajustando por las variables descritas anteriormente. Tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa entre patrón de dieta japonesa y adenomas colorrectales en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los cuartiles (OR_{Q2vsQ1}=0.96; IC 95%: 0.67-1.38; OR_{Q3vsQ1}=1.13; IC 95%: 0.79-1.61; OR_{Q4vsQ1}=1.18; IC 95%: 0.83-1.69) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Austin y colegas (2007) realizaron un estudio caso-control para evaluar la asociación entre alimentación y adenomas colorrectales en la población del *Diet and Health Study IV* de los hospitales de la Universidad de Carolina del Norte. Se analizaron 203 casos de adenomas colorrectales y 522 controles con colonoscopías negativas. Se observó que las personas con una alimentación alta en vegetales y un consumo moderado de carnes tienen 2.17 veces la posibilidad de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales ajustando por las variables edad, raza/grupo étnico, índice de masa corporal, hábito de fumar, consumo de alcohol y uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales; esta asociación fue estadísticamente

significativa (IC 95%: 1.20-3.90). También se encontró que las personas con un consumo elevado de carnes tienen 1.70 veces la posibilidad de tener un diagnóstico de adenomas colorrectales ajustando por las variables descritas anteriormente; esta asociación fue estadísticamente significativa (IC 95%: 1.04-2.80).

Meyerhardt y colegas (2007) evaluaron la asociación entre patrones dietéticos y cáncer colorrectal en etapa III en 1,009 pacientes reclutados en el ensayo clínico (*CALGB 89803).* La dieta prudente se caracterizó por ser una alta en frutas y vegetales, aves y pescado y la dieta occidental se caracterizó por ser una alta en carnes, grasas, granos refinados, dulces y postres. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético occidental y peor sobrevida (HR_{Q2vsQ1}=0.98; IC 95%: 0.68-1.43; HR_{Q3vsQ1}=1.51; IC 95%: 1.05-2.17; HR_{Q4vsQ1}=1.64; IC 95%: 1.09-2.46; HR_{Q5vsQ1}=3.25; IC 95%: 2.04-5.19) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, sexo, profundidad de la invasión de la pared colónica, número de nódulos linfáticos positivos, presencia de perforación clínica al momento de la cirugía, presencia de obstrucción en el colon al momento de la cirugía, *performance status* al inicio del estudio, grupo de tratamiento, cambio de peso entre el primer y el segundo cuestionario, índice de masa corporal (variación-tiempo), actividad física (variación-tiempo) y total de calorías (variación-tiempo).

Makambi y colegas (2011) llevaron a cabo un estudio de cohorte prospectivo para evaluar la asociación entre patrones dietéticos y adenomas

colorrectales en la población del *Black Women's Health Study* en los Estados Unidos. También se evaluó el efecto de la edad y el uso de aspirinas en estas asociaciones. Se analizaron 620 casos incidentes de adenomas colorrectales. El patrón de dieta occidental se caracterizó por un consumo elevado de granos refinados, productos lácteos altos en grasas, carnes y carnes procesadas, huevos, margarina, mantequilla y mayonesa, papas fritas, dulces, refrescos y aperitivos. Sin embargo, el patrón de dieta prudente se caracterizó por un consumo elevado de vegetales crucíferos y otros vegetales, frutas, granos integrales, cereales, habichuelas, productos lácteos bajos en grasas, pescado y carnes blancas.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético prudente y adenomas colorrectales (IRR_{Q2vsQ1}=0.93; IC 95%: 0.72-1.19; IRR_{Q3vsQ1}=0.82; IC 95%: 0.63-1.07; IRR_{Q4vsQ1}=0.82; IC 95%: 0.63-1.06; IRR_{Q5vsQ1}=0.66; IC 95%: 0.50-0.88) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, índice de masa corporal, educación, historial familiar de cáncer colorrectal, actividad física vigorosa, ingesta total de energía, menopausia, alcohol, uso de aspirinas, fumar y uso de hormonas femeninas. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético occidental y adenomas colorrectales (IRR_{Q2vsQ1}=1.11; IC 95%: 0.85-1.44; IRR_{Q3vsQ1}=1.26; IC 95%: 0.97-1.63; IRR_{Q4vsQ1}=1.20; IC 95%: 0.91-1.56; IRR_{Q5vsQ1}=1.42; IC 95%: 1.09-1.85) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Stefani y colegas (2011) realizaron un estudio caso-control pareado por frecuencia de edad, sexo y residencia para evaluar la asociación entre patrones dietéticos y cáncer colorrectal en la población de Montevideo, Uruguay. Se analizaron 610 casos de cáncer colorrectal y 1,220 controles. En este estudio se evaluó cuatro patrones dietéticos: prudente (carnes blancas, productos lácteos, vegetales crudos y frutas), occidental (carnes rojas, carnes procesadas y huevos), tradicional (postres, vegetales cocidos, todos los tubérculos y legumbres) y consumo elevado de alcohol.

En los hombres, se observó una asociación estadísticamente significativa entre el patrón dietético prudente y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=0.60; IC 95%: 0.36-1.01; OR_{Q3vsQ1}=0.88; IC 95%: 0.53-1.45; OR_{Q4vsQ1}=0.51; IC 95%: 0.29-0.89) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, residencia, educación, historial familiar de primera línea de cáncer colorrectal, índice de masa corporal, fumar, ingesta total de energía y todos los patrones dietéticos. Se encontró una asociación marginalmente significativa entre patrón dietético prudente y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=1.09; IC 95%: 0.69-1.71; OR_{Q3vsQ1}=0.71; IC 95%: 0.44-1.15; OR_{Q4vsQ1}=0.61; IC 95%: 0.37-1.01) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. En los hombres no se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético tradicional y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=1.03; IC 95%: 0.62-1.69; OR_{Q3vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.59-1.68; OR_{Q4vsQ1}=0.76; IC 95%: 0.42-1.37) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las

variables descritas anteriormente. Sin embargo, en los hombres se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético tradicional y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=0.86; IC 95%: 0.54-1.37; OR_{Q3vsQ1}=0.86; IC 95%: 0.53-1.39; OR_{Q4vsQ1}=0.49; IC 95%: 0.28-0.57) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. En los hombres se encontró una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético occidental y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=2.02; IC 95%: 1.15-3.54; OR_{Q3vsQ1}=2.17; IC 95%: 1.20-3.95; OR_{Q4vsQ1}=2.62; IC 95%: 1.36-5.08) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. Sin embargo, no se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético occidental y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=0.99; IC 95%: 0.59-1.66; OR_{Q3vsQ1}=1.14; IC 95%: 0.65-1.99; OR_{Q4vsQ1}=0.79; IC 95%: 0.43-1.48) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre patrón dietético con un consumo elevado de alcohol y cáncer colorrectal ajustando por las variables descritas anteriormente.

En las mujeres se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético prudente y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=0.81; IC 95%: 0.48-1.39; OR_{Q3vsQ1}=0.84; IC 95%: 0.48-1.49; OR_{Q4vsQ1}=0.45; IC 95%: 0.24-0.84) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, residencia, educación, historial familiar de primera línea de

cáncer colorrectal, índice de masa corporal, fumar, ingesta total de energía y todos los patrones dietéticos. En las mujeres no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético prudente y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=0.69; IC 95%: 0.36-1.33; OR_{Q3vsQ1}=0.65; IC 95%: 0.33-1.28; OR_{Q4vsQ1}=0.66; IC 95%: 0.33-1.34) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. En las mujeres se encontró una asociación marginalmente significativa entre patrón dietético occidental y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=1.10; IC 95%: 0.60-2.03; OR_{Q3vsQ1}=1.82; IC 95%: 0.99-3.34; OR_{Q4vsQ1}=1.95; IC 95%: 1.00-3.78) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. Sin embargo, en las mujeres no se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón dietético occidental y cáncer de recto (OR_{Q2vsQ1}=0.90; IC 95%: 0.43-1.88; OR_{Q3vsQ1}=0.93; IC 95%: 0.43-2.02; OR_{Q4vsQ1}=0.94; IC 95%: 0.37-2.40) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. En las mujeres no se observó asociaciones estadísticamente significativas entre patrón dietético con un consumo elevado de alcohol y cáncer colorrectal ajustando por las variables descritas anteriormente.

2.8.1 Estudios de alteraciones genéticas colorrectales y dieta

Slattery y colegas (2000) realizaron un estudio caso-control poblacional donde se evaluó la asociación entre actividad física, índice de masa corporal, fumar y uso de aspirina y medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales e

inestabilidad de microsatélite en 1,510 casos de colon y 2,410 controles del *Kaiser Permanente Medical Care Program* (KPMCP, por sus siglas en inglés) en el norte de California, ocho áreas de Utah y la región metropolitana de las Ciudades Gemelas en Minnesota. Se utilizó para evaluar la inestabilidad de microsatélite un panel de 10 tetranucleótidos (secuencias repetidas), la repetición del mononucleótido *BAT26* y una repetición del mononucleótido de la región codificante de TGFßRII. Se consideró inestabilidad de microsatélite positiva (MSI^+) tener tres o más repeticiones inestables. Se consideró microsatélite estable si menos del 30% de las repeticiones fueron inestables en seis de los 10 marcadores evaluados.

Las asociaciones se estratificaron por sexo. Adjunto los resultados en los hombres. Se evaluó la asociación entre actividad física vigorosa (categoría de referencia), actividad física intermedia y actividad física leve e inestabilidad de microsatélite en hombres. Se evaluó la asociación entre actividad física intermedia y MSI en hombres: (MSI^+ vs controles: OR=1.8; IC 95%: 1.2-2.8; MSI^- vs controles: OR=1.3; IC 95%: 1.1-1.6; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.4; IC 95%: 0.9-2.2) ajustando por la variable edad. También se evaluó actividad física leve y MSI en hombres: MSI^+ vs controles: OR=1.9; IC 95%: 1.1-3.3; MSI^- vs controles: OR=1.4; IC 95%: 1.1-1.9; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.3; IC 95%: 0.7-2.3) ajustando por edad. Se evaluó la asociación entre índice de masa corporal menor o igual a 25 kg/m^2 (categoría de referencia), índice de masa corporal de 26 a 28 kg/m^2, índice de masa corporal mayor de 28 kg/m^2 y MSI en hombres. Indice de masa corporal de 26-28 kg/m^2 y MSI en hombres: (MSI^+ vs

controles: OR=1.0; IC 95%: 0.6-1.6; MSI^- vs controles: OR=1.2; IC 95%: 1.0-1.6; MSI^+ vs MSI^-: OR=0.8; IC 95%: 0.5-1.3) ajustando por edad. También se evaluó la asociación entre índice de masa corporal mayor de 28 kg/m^2 y MSI en hombres: (MSI^+ vs controles: OR=1.0; IC 95%: 0.6-1.6; MSI^- vs controles: OR=1.9; IC 95%: 1.5-2.4; MSI^+ vs MSI^-: OR=0.5; IC 95%: 0.3-0.9) ajustando por la variable edad.

Se evaluó la asociación entre fumar diariamente menos de 20 cigarrillos y fumar diariamente 20 cigarrillos o más y MSI en hombres. Fumar diariamente menos de 20 cigarrillos y MSI en hombres: (MSI^+ vs controles: OR=1.2; IC 95%: 0.7-2.2; MSI^- vs controles: OR=1.0; IC 95%: 0.7-1.3; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.3; IC 95%: 0.7-2.4) ajustando por edad. Fumar diariamente 20 cigarrillos o más y MSI en hombres: (MSI^+ vs controles: OR=2.0; IC 95%: 1.3-3.1; MSI^- vs controles: OR=1.3; IC 95%: 1.0-1.6; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.6; IC 95%: 1.0-2.5) ajustando por la variable edad. También se evaluó la asociación entre no usar aspirina ni medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y MSI en hombres: (MSI^+ vs controles: OR=1.9; IC 95%: 1.3-2.8; MSI^- vs controles: OR=1.4; IC 95%: 1.1-1.7; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.4; IC 95%: 0.9-2.1) ajustando por la variable edad.

Se evaluó la asociación entre actividad física vigorosa (categoría de referencia), actividad física intermedia y actividad física leve y MSI en mujeres. Actividad física intermedia y MSI en mujeres: (MSI^+ vs controles: OR=1.0; IC 95%: 0.6-1.5; MSI^- vs controles: OR=1.1; IC 95%: 0.8-1.4; MSI^+ vs MSI^-: OR=0.9; IC 95%: 0.6-1.5 ajustando por edad. Se evaluó actividad física leve y

MSI en mujeres: (MSI^+ vs controles: OR=1.3; IC 95%: 0.8-2.0; MSI^- vs controles: OR=1.7; IC 95%: 1.3-2.2; MSI^+ vs MSI^-: OR=0.8; IC 95%: 0.5-1.2) ajustando por la variable edad. Se evaluó la asociación entre índice de masa corporal menor o igual a 30 kg/m^2 (categoría de referencia), índice de masa corporal de 31 a 34.9 kg/m^2 e índice de masa corporal mayor de 35 kg/m^2 y MSI en mujeres. Índice de masa corporal de 31 a 34.9 kg/m^2 y MSI en mujeres: (MSI^+ vs controles: OR=1.1; IC 95%: 0.7-1.7; MSI^- vs controles: OR=1.1; IC 95%: 0.8-1.4; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.0; IC 95%: 0.6-1.7 ajustando por edad. Se evaluó índice de masa corporal mayor de 35 kg/m^2 y MSI en mujeres: (MSI^+ vs controles: OR=1.3; IC 95%: 0.8-1.9; MSI^- vs control: OR=1.3; IC 95%: 1.0-1.7; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.1; IC 95%: 0.7-1.7) ajustando por la variable edad. Se evaluó la asociación entre fumar diariamente menos de 20 cigarrillos y fumar diariamente 20 cigarrillos o más y MSI en mujeres. Fumar diariamente menos de 20 cigarrillos y MSI en mujeres: (MSI^+ vs controles: OR=1.2; IC 95%: 0.7-1.8; MSI^- vs controles: OR=1.0; IC 95%: 0.8-1.3; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.2; IC 95%: 0.7-1.9) ajustando por edad. Fumar diariamente 20 cigarrillos o más y MSI en mujeres: (MSI^+ vs controles: OR=2.0; IC 95%: 1.3-3.0; MSI^- vs controles: OR=0.9; IC 95%: 0.7-1.2; MSI^+ vs MSI^-: OR=2.2; IC 95%: 1.4-3.5) ajustando por la variable edad. Se evaluó la asociación entre no usar aspirina ni medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y MSI en mujeres (MSI^+ vs controles: OR=1.7; IC 95%: 1.2-2.4; MSI^- vs controles: OR=1.5; IC 95%: 1.3-1.9; MSI^+ vs MSI^-: OR=1.1; IC 95%: 0.7-1.6) ajustando por la variable edad.

Slattery y colegas (2001) realizaron un estudio caso-control poblacional donde se evaluó la asociación entre nutrientes obtenidos de la dieta e inestabilidad de microsatélite en 1,510 casos de cáncer de colon y 2,410 controles del *Kaiser Permanente Medical Care Program*. La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de un panel de 10 tetranucleótidos, *BAT-26* y *TGFßRII*. Se consideró inestabilidad de microsatélite positiva (MSI^+) tener tres o más repeticiones inestables. Se consideró microsatélite estable si menos del 30% de las repeticiones fueron inestables en seis de los 10 marcadores evaluados.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre energía e inestabilidad de microsatélite positiva (OR_{Q2vsQ1}=1.3; IC 95%: 0.9-1.9; OR_{Q3vsQ1}=2.4; IC 95%: 1.4-4.2) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, ingesta de energía, índice de masa corporal, actividad física, calcio dietario y fibra dietaria. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre energía y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 1.0-1.5; OR_{Q3vsQ1}=1.9; IC 95%: 1.4-2.6) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre colesterol y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.1; IC 95%: 0.9-1.3; OR_{Q3vsQ1}=1.4; IC 95%: 1.1-1.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre fibra dietaria y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%:

0.9-1.4; OR_{Q3vsQ1}=1.4; IC 95%: 1.1-1.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre calcio y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.4; IC 95%: 1.2-1.8; OR_{Q3vsQ1}=1.6; IC 95%: 1.2-2.1) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre folato y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.1; IC 95%: 0.9-1.3; OR_{Q3vsQ1}=1.3; IC 95%: 1.1-1.7) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre huevos y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 1.0-1.4; OR_{Q3vsQ1}=1.3; IC 95%: 1.1-1.7) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre vegetales y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.3; IC 95%: 1.1-1.6; OR_{Q3vsQ1}=1.5; IC 95%: 1.2-1.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre productos lácteos bajos en grasa y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 1.0-1.4; OR_{Q3vsQ1}=1.4; IC 95%: 1.2-1.8) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Wu y colegas (2001) evaluaron la asociación entre aminas heterocíclicas dietarias (aminas obtenidas a través de los métodos de cocción de la carne) e inestabilidad de microsatélite en 276 casos de cáncer de colon en la ciudad de Los Angeles, California. Se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de cuatro *CA-dinucleotide MS loci*, *BAT25* y *BAT26*. Se consideró inestabilidad de microsatélite tener dos o más marcadores inestables.

Los resultados obtenidos de acuerdo al método de cocción: método de cocción frito e inestabilidad de microsatélite (OR=1.18; IC 95%: 0.48-2.86); método de cocción mediante barbacoa e inestabilidad de microsatélite (OR=1.56; IC 95%: 0.59-4.13); método de cocción asado e inestabilidad de microsatélite (OR=1.69; IC 95%: 0.66-4.37) y salsa con el jugo de la carne e inestabilidad de microsatélite (OR=1.55; IC 95%: 0.47-5.15) ajustando por las variables edad, grupo étnico/raza, género, fumar y consumo de carnes rojas. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre preferencia de carne roja bien cocida e inestabilidad de microsatélite (OR=3.03; IC 95%: 1.06-8.63) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar cigarrillos e inestabilidad de microsatélite (OR=1.55; IC 95%: 0.72-3.37) ajustando por las variables edad, raza/grupo étnico y sexo.

Slattery y colegas (2002) realizaron un estudio caso-control multicéntrico donde se evaluó la asociación entre dieta y estilos de vida y mutaciones en p53 en la población del *Kaiser Permanente Medical Care Program*, norte de California, ocho regiones de Utah y la región metropolitana de las Ciudades Gemelas en Minessota (1,458 casos incidentes de cáncer de colon y 2,410 controles).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón de dieta occidental y mutaciones en p53 (OR_{Q2vsQ1}=1.37; IC 95%: 1.07-1.75; OR_{Q3vsQ1}=2.03; IC 95%: 1.53-2.69) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad y sexo. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre patrón de dieta occidental y p53 *wildtype* (OR_{Q2vsQ1}=1.28; IC 95%: 1.02-1.60; OR_{Q3vsQ1}=1.57; IC 95%: 1.20-2.06) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Actividad física, índice de masa corporal, fumar y uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales fueron similares entre los pacientes con y sin mutaciones en p53.

Diergaarde y colegas (2003) realizaron un estudio caso-control con base poblacional donde se evaluó la asociación entre factores dietarios y cáncer de colon, inestabilidad de microsatélite, expresión de *hMLH1* y *hMLH1* hipermetilado en una población de los Países Bajos (184 casos esporádicos de cáncer de colon y 259 controles). Se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de los cinco marcadores de Bethesda (*BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123* y *D17S250*). Se clasificó como microsatélite inestable elevado tener

dos o más marcadores con inestabilidad y microsatélite inestable bajo y/o microsatélite estable tener un marcador o menos con inestabilidad.

Se encontró una asociación protectiva entre el consumo de vegetales y el cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.4-1.0; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.2-0.6) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, índice de masa corporal, ingesta de energía total, alcohol y fumar cigarrillos. Se observó asociaciones protectivas entre vegetales e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.7; IC 95%: 0.4-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.2-0.7) y entre vegetales e inestabilidad de microsatélite elevada (OR_{Q2vsQ1}=0.5; IC 95%: 0.2-1.2; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.1-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. También se encontró asociaciones protectivas entre vitamina C y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=0.9; IC 95%: 0.5-1.4; OR_{Q3vsQ1}=0.5; IC 95%: 0.3-0.8); vitamina C e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.8; IC 95%: 0.5-1.3; OR_{Q3vsQ1}=0.5; IC 95%: 0.3-0.9) y entre vitamina C e inestabilidad de microsatélite elevada (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 0.5-2.5; OR_{Q3vsQ1}=0.3; IC 95%: 0.1-0.8) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Satia y colegas (2005) realizaron un estudio caso-control con base poblacional en Carolina del Norte, Estados Unidos. En este estudio se evaluó la asociación entre factores dietarios (energía total, macronutrientes, micronutrientes y grupos de alimentos) e inestabilidad de microsatélite en 486

casos de cáncer de colon y 1,048 controles. La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123* y *D17S250*. Se clasificó como inestabilidad de microsatélite elevada si dos o más marcadores mostraron cambios, inestabilidad de microsatélite baja si un marcador mostró cambios y microsatélite estable si ningún marcador mostró cambios.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre betacaroteno e inestabilidad de microsatélite elevada (OR_{Q2vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.3-1.2; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.2-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, energía total, raza/grupo étnico, término de desplazamiento y dieta. Se observó una asociación marginalmente significativa entre vitamina C e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.9; IC 95%: 0.7-1.2; OR_{Q3vsQ1}=0.7; IC 95%: 0.5-1.0) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre vitamina E e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.8; IC 95%: 0.6-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.5-0.8) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre calcio e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.5-0.9; OR_{Q3vsQ1}=0.5; IC 95%: 0.4-0.7) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una

asociación estadísticamente significativa entre vegetales amarillos y verdes oscuros e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.9; IC 95%: 0.7-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.4-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Slattery y colegas (2006) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó las asociaciones entre dieta y estilos de vida y metilación del ADN (*GpG island methylator phenotype*) y mutaciones *BRAF* en cáncer de colon. La población de estudio consistió del *Kaiser Permanente Medical Care Program,* norte de California, ocho regiones de Utah y las Ciudades Gemelas en Minnesota (1,154 casos de cáncer de colon y 2,410 controles).

En este estudio se evaluaron mutaciones en *BRAF* (mutación V600E) y 5 marcadores de CIMP (*MINT1*, *MINT2*, *MINT31*, *p16* y *hMLH1*). Este estudio consideró como CIMP elevado el tener dos o más marcadores metilados y CIMP bajo el tener uno o ningún marcador metilado.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre folato, vitaminas B_6 y B_{12}, metionina, vegetales crucíferos y alcohol y CIMP elevado. Se observó una asociación protectiva estadísticamente significativa entre fibra dietaria y CIMP elevado (OR_{Q2vsQ1}=0.8; IC 95%: 0.6-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.4-0.8) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, energía, índice de masa corporal, actividad, densidad de calcio, fumar, densidad de fibra, uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, alcohol y densidad de folato

en fibra dietaria de acuerdo al caso en que aplique. También se encontró una asociación protectiva estadísticamente significativa entre fibra dietaria y mutación en *BRAF* (OR_{Q2vsQ1}=0.9; IC 95%: 0.6-1.5; OR_{Q3vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.3-0.98) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre índice de masa corporal y CIMP bajo (OR_{Q2vsQ1}=1.3; IC 95%: 1.0-1.6; OR_{Q3vsQ1}=2.0; IC 95%: 1.5-2.6) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación protectiva estadísticamente significativa entre actividad física vigorosa a largo plazo y CIMP elevado (OR_{Q2vsQ1}=0.8; IC 95%: 0.6-1.0; OR_{Q3vsQ1}=0.7; IC 95%: 0.5-0.97) y entre actividad física vigorosa a largo plazo y CIMP bajo (OR_{Q2vsQ1}=0.9; IC 95%: 0.7-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.7; IC 95%: 0.5-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de cerveza a largo plazo y CIMP bajo (OR_{Q2vsQ1}=2.5; IC 95%: 1.1-5.7; OR_{Q3vsQ1}=2.4; IC 95%: 1.02-5.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, energía, índice de masa corporal, actividad, densidad de calcio, fumar, densidad de folato, densidad de fibra y uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroidales. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de alcohol a largo plazo y *BRAF wildtype* (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 0.7-2.0;

OR_{Q3vsQ1}=2.2; IC 95%: 1.2-3.7) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. También se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de vino a largo plazo y *BRAF wildtype* (OR_{Q2vsQ1}=1.5; IC 95%: 0.9-2.5; OR_{Q3vsQ1}=1.9; IC 95%: 1.1-3.1) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

También se encontró una asociación protectiva estadísticamente significativa entre uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y CIMP bajo (OR=0.7; IC 95%: 0.6-0.8) y entre uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y CIMP elevado (OR=0.6; IC 95%: 0.5-0.8) ajustando por las variables edad, sexo, energía, índice de masa corporal, actividad, densidad de calcio, fumar, densidad de fibra, uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales, alcohol y densidad de folato de acuerdo al caso en que aplique.

Curtin y colegas (2007) realizaron un estudio caso-control pareado por sexo y edad donde se evaluó la asociación entre *CpG island methylator phenotype* y polimorfismos genéticos relacionados al metabolismo de un carbono, provisión de grupos metilos (CH_3) y cáncer de colon en 916 casos incidentes de cáncer de colon y 1,972 controles del *Kaiser Permanente Medical Program*. Los polimorfismos evaluados fueron *methylenetetrahydrofolate reductase*, *thymidylate synthase* (TS, por sus siglas en inglés), *transcobalamin II* (TCNII, por sus siglas en inglés), *methionine synthase* (MTR, por sus siglas en inglés), *reduced folate carrier* (RFC, por sus

siglas en inglés), *methylene-tetrahydrofolate dehydrogenase 1* (MTHFD1, por sus siglas en inglés), *dihydrofolate reductase* (DHFR, por sus siglas en inglés) y *alcohol dehydrogenase 3* (ADH3, por sus siglas en inglés). También se evaluó folato, metionina, vitamina B_{12} y alcohol. Se evaluó los siguientes marcadores para CIMP (MINT1, MINT2, MINT31, p16 y *MLH1*). Se consideró CIMP positivo tener dos o más marcadores metilados y CIMP negativo tener un marcador o menos metilado.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR 1298A>C y CIMP positivo ($p<0.05$). Los genotipos AC y CC de MTHFR, consumo bajo de metionina y folato y consumo de alcohol elevado se asociaron con CIMP positivo (OR=2.1; IC 95%: 1.3-3.4). No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos descritos anteriormente y CIMP.

de Vogel y colegas (2008) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre folato dietario, vitamina B2, vitamina B6, metionina y alcohol e inestabilidad de microsatélite, hipermetilación de *MLH1* y mutación en *BRAF* en 648 casos de cáncer colorrectal y 4,059 miembros de la subcohorte del *Netherlands Cohort Study*. Se evaluó la hipermetilación de *MLH1* y la inestabilidad de microsatélite. La inestabilidad de microsatélite se evaluó mediante los marcadores *BAT-26*, *BAT-25*, *NR-21*, *NR-22* y *NR-24*. También se evaluó la mutación V600E en *BRAF*.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre vitamina B6 e hipermetilación de *MLH1* en hombres cuando se compara el mayor con el

menor de los tertiles (RR_{Q2vsQ1}=2.26; IC 95%: 1.02-5.04; RR_{Q3vsQ1}=3.23; IC 95%: 1.15-9.06) ajustando por las variables edad, historial familiar de cáncer colorrectal, fumar, índice de masa corporal, energía, carnes, total de grasa, fibra, vitamina C, hierro total y calcio. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre folato, vitamina B2, vitamina B6, metionina y alcohol e inestabilidad de microsatélite en los hombres ajustando por las variables descritas anteriormente ($p>0.05$). Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre folato y mutación en *BRAF* en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (RR_{Q2vsQ1}=2.33, IC 95%: 1.07-5.06; RR_{Q3vsQ1}=3.04, IC 95%: 1.13-8.20) ajustando por las variables descritas anteriormente. También, se observó una asociación estadísticamente significativa entre metionina y mutación en *BRAF* en hombres cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (RR_{Q2vsQ1}=0.60, IC 95%: 0.27-1.34; RR_{Q3vsQ1}=0.28, IC 95%: 0.09-0.86) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre alcohol e hipermetilación de *MLH1* en mujeres cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (RR_{Q2vsQ1}=1.10, IC 95%: 0.62-1.94; RR_{Q3vsQ1}=3.81, IC 95%: 1.27-11.47) ajustando por las variables edad, historial familiar de cáncer colorrectal, fumar, índice de masa corporal, energía, carnes, total de grasa, fibra, vitamina C, hierro total y calcio.

También se observó una asociación estadísticamente significativa entre alcohol e inestabilidad de microsatélite en mujeres cuando se compara el

mayor con el menor de los tertiles (RR_{Q2vsQ1}=1.02, IC 95%: 0.48-2.17; RR_{Q3vsQ1}=3.96, IC 95%: 1.09-4.40) ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre folato, vitamina B2, vitamina B6, metionina e inestabilidad de microsatélite en las mujeres ajustando por las variables descritas anteriormente ($p>0.05$).

Schernhammer y colegas (2008) llevaron a cabo un estudio donde se evaluó la asociación entre ingesta de nutrientes de un carbono (folato) e inestabilidad de microsatélite y mutaciones en *KRAS* en 669 casos incidentes de cáncer de colon y participantes de los cohortes prospectivos *Nurses' Health Study* y el *Health Professional Follow-up Study*. La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *D2S123*, *D5S346*, *D17S250*, *BAT25*, *BAT26 (14)*, *BAT40*, *D18S55*, *D18S56*, *D18S67* y *D18S487* y para las mutaciones en *KRAS* los codones 12 y 13 fueron secuenciados. Se clasificó como microsatélite inestable elevado tener presencia de inestabilidad en un 30% o más de los marcadores.

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de folato e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (RR_{Q2vsQ1}=1.24; IC 95%: 0.95-1.62; RR_{Q3vsQ1}=0.86; IC 95%: 0.64-1.15; RR_{Q4vsQ1}=0.79; IC 95%: 0.60-1.03) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables edad, sexo, ingesta de energía, sigmoidoscopía de cernimiento, historial familiar de cáncer colorrectal, uso de aspirinas, fumar, actividad física, índice de masa corporal, pólipos en el colon,

ingesta de carne, ingesta de calcio, uso de multivitaminas, alcohol, ingesta de vitaminas B_6 y B_{12} y metionina. Tampoco se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de folato e inestabilidad de microsatélite elevada (RR_{Q2vsQ1}=0.75; IC 95%: 0.45-1.01; RR_{Q3vsQ1}=0.57; IC 95%: 0.32-1.01; RR_{Q4vsQ1}=0.61; IC 95%: 0.37-1.02) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre consumo de folato y KRAS *wildtype* (RR_{Q2vsQ1}=1.45; IC 95%: 1.09-1.93; RR_{Q3vsQ1}=0.67; IC 95%: 0.49-0.92; RR_{Q4vsQ1}=0.66; IC 95%: 0.49-0.87) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente. No se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de folato y mutaciones en *KRAS* (RR_{Q2vsQ1}=1.13; IC 95%: 0.73-1.74; RR_{Q3vsQ1}=1.25; IC 95%: 0.80-1.97; RR_{Q4vsQ1}=1.05; IC 95%: 0.68-1.61) cuando se compara el mayor con el menor de los niveles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Slattery y colegas (2009) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre variantes genéticas (insulina, inflamación, estrógeno, enzimas metabólicas y genes de homeostasis) e inestabilidad de microsatélite en 1,839 casos de cáncer de colon y 2,410 controles del *Kaiser Permanente Medical Care Program* del noreste de California, ocho áreas de Utah y la región metropolitana de las Ciudades Gemelas de Minnesota. La

inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de un panel de 10 tetranucleótidos, *Bat-26* y *TGFßRII*.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre *PPARG* rs1801282 (CG/GG vs CC) (relacionado con inflamación e insulina) e inestabilidad de microsatélite (OR=0.61; IC 95%: 0.41-0.91) ajustando por las variables edad, sexo, índice de masa corporal, actividad física, número promedio de cigarrillos fumados al día, calcio dietario e ingesta de energía. También se evaluó asociaciones entre *IGF1R* rs2139924 (AC vs AA) (relacionado con insulina e inflamación) e inestabilidad de microsatélite (OR=1.00; IC 95%: 0.71-1.40) y entre *IGF1R* rs2139924 (CC vs AA) e inestabilidad de microsatélite (OR=2.42; IC 95%: 1.23-4.75) ajustando por las variables descritas anteriormente. Además se observó una asociación estadísticamente significativa entre *IRS1* rs1801278 (GA/AA vs GG) (relacionado con insulina y estrógeno/andrógeno) e inestabilidad de microsatélite (OR=1.64; IC 95%: 1.10-2.45) ajustando por las variables descritas anteriormente.

El uso de aspirina/medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales podría alterar estas asociaciones. En los pacientes con uso reciente de aspirina/medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales se evaluó asociaciones entre *IGF1R* rs2139924 (AC vs AA) (relacionado con insulina e inflamación) e inestabilidad de microsatélite (OR=0.85; IC 95%: 0.44-1.64) y entre *IGF1R* rs2139924 (CC vs AA) e inestabilidad de microsatélite (OR=4.56; IC 95%: 1.51-13.83) ajustando por las variables descritas anteriormente. En

pacientes sin uso reciente de aspirina/medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales se evaluó una asociación entre *PPARG* rs1801282 (CG/GG vs CC) (relacionado con inflamación e insulina) e inestabilidad de microsatélite (OR=0.62; IC 95%: 0.39-0.99) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Slattery y colegas (2010) llevaron a cabo un estudio caso-control con base poblacional. Este estudio utilizó la población del *Kaiser Permanente Medical Care Program* en el norte de California y el estado de Utah (750 casos de cáncer rectal y 1,205 controles). Dicho estudio evaluó las asociaciones entre nutrientes, fibra dietaria, índice de masa corporal, actividad física a largo plazo y mutaciones enTP53, mutaciones en *KRAS2* y *CpG Island Methylator Phenotype*. Se evaluó TP53 mediante la secuenciación de los exones cinco al ocho o los *hotspots* de mutaciones en este gen. En el caso *KRAS2* fueron secuenciados los codones 12 y 13. Por último, CIMP se evaluó a través de los marcadores MINT1, MINT2, MINT31, CDKN2A (p16) y *MLH1*. Se consideró CIMP elevado o positivo tener dos o más marcadores metilados y como CIMP bajo o negativo tener un marcador o menos metilado.

Se observó una asociación marginalmente significativa entre productos lácteos altos en grasa y CIMP positivo (OR_{Q2vsQ1}=1.68; IC 95%: 0.91-3.11; OR_{Q3vsQ1}=1.88; IC 95%: 0.92-3.84) y productos lácteos bajos en grasa y CIMP positivo (OR_{Q2vsQ1}=0.68; IC 95%: 0.40-1.18; OR_{Q3vsQ1}=0.56; IC 95%: 0.29-1.09) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, uso reciente de aspirina o medicamentos anti-

inflamatorios no esteroidales, actividad física a largo plazo, número de cigarrillos y años fumando, calcio dietario e ingesta de energía. Se observó una asociación marginalmente significativa entre Omega 3 y CIMP positivo (OR_{Q2vsQ1}=2.09; IC 95%: 1.13-3.87; OR_{Q3vsQ1}=1.92; IC 95%: 1.00-3.66) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación protectiva estadísticamente significativa entre consumo de vegetales y mutaciones en *KRAS2* (OR_{Q2vsQ1}=0.91; IC 95%: 0.66-1.25; OR_{Q3vsQ1}=0.60; IC 95%: 0.40-0.89) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre consumo de granos refinados y mutaciones en TP53 (OR_{Q2vsQ1}=1.04; IC 95%: 0.77-1.42; OR_{Q3vsQ1}=1.41; IC 95%: 1.02-1.96) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre dieta prudente y mutaciones en *KRAS2* (OR_{Q2vsQ1}=0.92; IC 95%: 0.66-1.28; OR_{Q3vsQ1}=0.68; IC 95%: 0.47-0.98) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre índice de masa corporal y alteraciones genéticas colorrectales ajustando por las variables descritas anteriormente. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre actividad física a largo plazo y mutaciones en TP53 (OR_{Q2vsQ1}=0.80; IC 95%: 0.60-1.06; OR_{Q3vsQ1}=0.73; IC 95%: 0.55-

0.97) y actividad física a largo plazo y mutaciones en *KRAS2* (OR_{Q2vsQ1}=1.06; IC 95%: 0.76-1.49; OR_{Q3vsQ1}=0.67; IC 95%: 0.47-0.97) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Gay y colegas (2011) llevaron a cabo un estudio donde se evaluó las asociaciones entre dieta y estilos de vida y metilación de *MLH1* e inestabilidad de microsatélite en 185 casos de cáncer colorrectal del *EPIC-Norfolk Cohort Study*.

La inestabilidad de microsatélite se evalúo a través de los marcadores *BAT26*, *BAT25*, *D2S123*, *D5S346*, *D17S250* y *BAT40*. Se consideró MSI positivo (inestabilidad de microsatélite elevada) si dos o más de los marcadores mostraron inestabilidad. Por otro lado, se consideró microsatélite estable si un marcador o ninguno de los marcadores mostró inestabilidad. También se evaluó la metilación de *MLH1*.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre uso de cigarrillos y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.15), uso de cigarrillos e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.31), actividad física y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.22), actividad física e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.05), alcohol y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.07) ni entre alcohol e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.25).

Tampoco se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre folato y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.36), folato e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.24), vitamina B12 y metilación del promotor de

MLH1 (p=0.75), vitamina B12 e inestabilidad de microsatélite elevada (p>0.99), vitamina B6 y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.43), vitamina B6 e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.26), consumo de frutas y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.20), consumo de frutas e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.53), consumo de vegetales y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.86) ni entre consumo de vegetales e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.68).

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre proteínas totales y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.08), proteínas totales e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.33), carnes rojas y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.15), carnes rojas e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.71), carnes procesadas y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.48), carnes procesadas e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.76), carnes blancas y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.89), carnes blancas e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.72), pescados blancos y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.55), pescados blancos e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.85), pescado con niveles elevados de grasa y metilación del promotor de *MLH1* (p=0.84) ni entre pescado con niveles elevados de grasa e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.20).

Shannon y colegas (2002) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre genotipo MTHFR e inestabilidad de microsatélite en pacientes con cáncer colorrectal. El estudio se llevó a cabo en 501 casos y

1,207 controles de Australia Occidental. El marcador evaluado para inestabilidad de microsatélite fue *BAT26*.

Se encontró una asociación marginalmente significativa entre genotipos de MTHFR (CC, CT y TT) e inestabilidad de microsatélite (p=0.05). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los genotipos de MTHFR (CC, CT y TT) e inestabilidad de microsatélite cuando se compara a controles con edad igual o mayor a 60 años (p=0.03).

Plaschke y colegas (2003) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre polimorfismos de MTHFR e inestabilidad de microsatélite en 287 casos de cáncer colorrectal (casos hereditarios y casos esporádicos) y 346 controles de *Saxony*, Alemania. La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *BAT26*, *BAT40*, *TGFβRIIpA*, *GTMSIN5*, *GTMSIN9*, *D2S123*, *D3S1300*, *D3S1619*, *D5S346*, *D17S250*, *D18S58* y *MycL1*. La inestabilidad de microsatélite elevada se definió si tiene más de tres marcadores con cambios y la inestabilidad de microsatélite no elevada como tres marcadores o menos con cambios. No se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos de MTHFR (MTHFR1298 y MTHFR677) e inestabilidad de microsatélite.

Eaton y colegas (2005) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre los polimorfismos 677 y 1298 de 5, *10-Methylenetetrahydrofolate Reductase*) e inestabilidad de microsatélite en cáncer de colon. También se evaluó como la ingesta de folato modifica esta asociación. Los 486 participantes evaluados pertenecen al *North Carolina*

Colon Cancer Study. Los marcadores utilizados para evaluar la inestabilidad de microsatélite fueron *BAT25*, *BAT26*, *D5S346*, *D2S123* y *D17S250*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si dos o más de los marcadores tenía cambios e inestabilidad de microsatélite baja si uno de los cinco marcadores tenía cambios. Los pacientes con inestabilidad de microsatélite baja fueron unidos al grupo de pacientes con microsatélites estables.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre raza/grupo étnico caucásico e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.19; IC 95%:1.14-4.18); localización proximal e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=3.82; IC 95%:1.74-8.42); fumador actual e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=3.97; IC 95%:1.62-9.70) y ex-fumador e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.89; IC 95%:1.32-6.33).

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre ingesta total de folato (<400 µg) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.06; IC 95%:0.45-2.50); no uso de suplementos de folato e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.98; IC 95%:0.34-2.84) y folato dietario <275 µg e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.18; IC 95%:0.6-2.50) ajustando por las variables edad, raza/grupo étnico, fumar, ingesta total de calcio, localización del tumor e ingesta de vitaminas y/o minerales. Sin embargo, se encontró asociaciones protectivas estadísticamente significativas entre genotipos MTHFR (677 y 1298) combinados e inestabilidad de

microsatélite elevada cuando se tiene un consumo elevado de folato ajustando por las variables descritas anteriormente.

Hubner y colegas (2007) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre polimorfismos de genes que codifican para enzimas envueltas en el metabolismo de folato e inestabilidad de microsatélite en pacientes con cáncer colorrectal. Se llevó a cabo el estudio en 1,685 casos de cáncer colorrectal y 2,692 controles. Los marcadores evaluados para inestabilidad de microsatélite fueron *BAT25* y *BAT26*.

Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre historial familiar de cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (OR=1.84; IC 95%: 1.18-2.79); localización proximal del cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (OR=9.04; IC 95%: 6.14-13.51); diferenciación pobre e inestabilidad de microsatélite (OR=3.32; IC 95%: 2.41-4.93) e histología mucinosa e inestabilidad de microsatélite (OR=2.85; IC 95%: 1.92-4.17).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR C677 (TT vs CC) e inestabilidad de microsatélite (OR=1.90; IC 95%: 1.09-3.31) ajustando por las variables edad, historial familiar de cáncer colorrectal, localización del cáncer, etapa del tumor y diferenciación del tumor. También se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre genotipo MTHFR C677T (CT vs CC) e inestabilidad de microsatélite (OR=1.42; IC 95%: 1.01-1.99) y entre genotipo MTHFR C677T (CT/TT vs CC) e inestabilidad de

microsatélite (OR=1.42; IC 95%: 1.02-1.96) ajustando por las variables edad y sexo.

Chang y colegas (2007) realizaron un estudio caso-control pareado por sexo y edad donde se evaluó la asociación entre polimorfismos de *Methylenetetrahydrofolate reductase* (C677T y A1298C), folato, vitamina B_{12} e inestabilidad de microsatélite en pacientes con cáncer colorrectal. El estudio se llevó a cabo en 195 casos y 195 controles del *Taipei-Veteran General Hospital* y *Taipei City Hospital*.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR C627T (CC, CT/TT) e inestabilidad de microsatélite (p=0.005). Sin embargo, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre folato e inestabilidad de microsatélite (p=0.098).

de Vogel y colegas (2009) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre enzimas metabólicas de folato (MTHFR, MTR y MTRR), *DNA methyltransferase* DNMT3b, e *histone methyltransferases* (EHMT1, EHMT2 y PRDM2) e inestabilidad de microsatélite, hipermetilación de *MLH1* y CIMP en 659 casos de cáncer colorrectal y 1,736 miembros de la subcohorte del *Netherlands Cohort Study*. CIMP fue evaluado a través de los marcadores CACNA1G, IGF2, NEUROG1, RUNX3 y SOCS1. CIMP positivo fue definido mediante la hipermetilación de tres de los cinco marcadores. También se evaluó la hipermetilación de *MLH1* y la inestabilidad de microsatélite. La inestabilidad de microsatélite se evaluó mediante los marcadores *BAT-26*, *BAT-25*, *NR-21*, *NR-22* y *NR-24*.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre MTR A2756G (rs1805087) y CIMP positivo (RR=0.58; IC 95%: 0.34-0.99) en hombres ajustando por la variable edad. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR A1298C (rs1801131) y CIMP negativo (RR=0.72; IC 95%: 0.53-0.97) en hombres ajustando por la variable edad. No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre las enzimas metabólicas de folato e hipermetilación de *MLH1*; ni entre las enzimas metabólicas de folato e inestabilidad de microsatélite en los hombres.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR C677T (rs1801133) y CIMP positivo (RR=1.65; IC 95%: 1.02-2.65) en mujeres ajustando por la variable edad. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR C677T (rs1801133) y CIMP negativo (RR=1.40; IC 95%: 1.01-1.94) en mujeres ajustando por la variable edad. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre DNMT3b C → T (rs406193) y CIMP negativo (RR=0.67; IC 95%: 0.45-0.98) en mujeres ajustando por la variable edad. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTRR A66G (rs1801394) e hipermetilación de *MLH1* (RR=0.55; IC 95%: 0.33-0.92) en mujeres ajustando por la variable edad. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR C677T (rs1801133) y no tener hipermetilado *MLH1* (RR=1.49; IC 95%: 1.09-2.03) en mujeres ajustando por la variable edad. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR C677T (rs1801133) y no tener inestabilidad de microsatélite (RR=1.36; IC 95%: 1.02-1.82) en mujeres ajustando por la variable edad. Se encontró

una asociación estadísticamente significativa entre DNMT3b C → T (rs406193) y no tener inestabilidad de microsatélite (RR=0.70, IC 95%: 0.50-0.98) en mujeres ajustando por la variable edad. Por último, se observó una asociación estadísticamente significativa entre EHMT2 G → A (rs535586) y no tener inestabilidad de microsatélite (RR=0.73, IC 95%: 0.54-0.98) en mujeres ajustando por la variable edad.

Figueiredo y colegas (2010) realizaron un estudio caso-control de base familiar donde evaluaron las variantes de cuatro genes envueltos en la ingesta y distribución de folato (FOLR1, FPGS, GGH y SLC19A1) y cáncer colorrectal. Se utilizaron las poblaciones de los estudios que pertenecen a los *Colon Cancer Family Registries* (2,075 casos de cáncer colorrectal y 3,354 controles). Los marcadores evaluados para inestabilidad de microsatélite fueron *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *MYCL*, *D5S346*, *D17S250*, *ACTC*, *D18S55*, *D10S197* y *BAT34C4*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si se encontró inestabilidad en 30% o más en al menos cuatro de los marcadores, inestabilidad de microsatélite baja si menos del 30% de los marcadores eran inestables y microsatélite estable si ningún marcador era inestable.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre las variantes de los genes envueltos en la ingesta y distribución de folato (FOLR1, FPGS, GGH y SLC19A1) e inestabilidad de microsatélite ajustando por las variables edad, sexo y se pareó por centro y grupo étnico/raza ($p>0.05$).

Naghibalhossaini y colegas (2010) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre genotipos MTHFR e inestabilidad de microsatélite en 175 casos de cáncer colorrectal y 231 controles de Shiraz, Irán. La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *D2S123*, *D5S346* y *D17S250*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si dos o más de los marcadores mostraron cambios, si un marcador solo mostró cambio se consideró inestabilidad de microsatélite leve y si ningún marcador mostró cambio se consideró microsatélite estable.

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre MTHFR C677T (CT vs CC) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.6; IC 95%: 1.3-5.6) y entre MTHFR C677T (CT + TT vs CC) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.6; IC 95%: 1.3-5.3) ajustando por las variables edad, sexo y fumar. En dichas asociaciones se compararon los casos de inestabilidad de microsatélite elevada con los casos de inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre MTHFR A1298C e inestabilidad de microsatélite ajustando por las variables descritas anteriormente.

Levine y colegas (2010) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre variantes del gene *5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase* y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite en 2,075 casos y 3,354 controles reclutados en el *Colon Cancer Family Registry* (Colon CFR, por sus siglas en inglés). Se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *MYCL*, *D5S346*, *D17S250*, *ACTC*,

D18S55, *D10S197* y *BAT34C4*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores mostró inestabilidad, inestabilidad de microsatélite baja si más del 10% y menos 30% de los marcadores mostró inestabilidad y microsatélite estable si ningún marcador mostró inestabilidad.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre MTHFR (variante rs1801133) e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (*OR*= 0.69, IC 95%: 0.50-0.97) ajustando por las variables edad y sexo.

Shia y colegas (2008) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre receptor α de folato e inestabilidad de microsatélite en 152 muestras de colon normal, 42 adenomas y 229 casos de cáncer colorrectal. La inestabilidad de microsatélite se evaluó mediante los marcadores *BAT26*, *BAT25*, *D2S123*, *D5S346* y *D17S250*. La inestabilidad de microsatélite elevada se definió mediante la inestabilidad de dos o más marcadores, la inestabilidad de microsatélite baja si se encontró inestabilidad en un marcador y la estabilidad de microsatélite si ningún marcador mostró cambio. El receptor α de folato se encontró en el 16% de los pacientes con inestabilidad de microsatélite.

Curtin y colegas (2007) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre *Thymidylate synthase* (enzima clave en el metabolismo de folato), *Thymidylate synthase 5'-UTR promoter enhancer region (TSER, 3 or 2 repeats of a 28-bp sequence)* y el *3'-UTR (149delTTAAAG)* y características del tumor, etapa del tumor e inestabilidad de microsatélite en 1,206 casos de cáncer de colon y 1,962 controles del

Kaiser Permanente Medical Care Program, residentes en el noreste de California, Utah y Minnesota (área metropolitana de las Ciudades Gemelas).

La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *BAT-26*, *transforming growth factor-β receptor type II* y un panel de 10 tetranucleótidos. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las exposiciones e inestabilidad de microsatélite positiva.

Odin y colegas (2007) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre *Thymidylate Synthase* (enzima importante en la replicación de ADN y crecimiento celular), *Reduced Folate Carrier* (RFC-1, por sus siglas en inglés), *Folylpolyglutamate synthase* (FPGS, por sus siglas en inglés) y *Methylenetetrahydrofolate Reductase* e inestabilidad de microsatélite en 181 casos de cáncer colorrectal reclutados en el *Sahlgrenska University Hospital/Östra* en Suecia. Se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de los marcadores *D2S123*, *D5S346*, *D17S250*, *BAT25* y *BAT26*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si más de un marcador mostró inestabilidad, inestabilidad de microsatélite baja si solo un marcador mostró inestabilidad y estabilidad de microsatélite si ningún marcador mostró inestabilidad.

En los tumores se observó una asociación estadísticamente significativa cuando se evaluó *Thymidylate Synthase* e inestabilidad de microsatélite elevada ($p<0.0001$). Sin embargo, en los tumores no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre RFC-1 e inestabilidad de microsatélite elevada ($p=0.074$); MTHFR e inestabilidad de

microsatélite elevada (p=0.4) ni entre FPGS e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.058). Por otro lado, en los tumores localizados en el colon proximal se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre FPGS e inestabilidad de microsatélite elevada (p=0.041) y entre *Thymidylate Synthase* e inestabilidad de microsatélite elevada (p<0.0001).

Jensen y colegas (2008) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre homocisteína y *thymidylate synthase* (ambas forman parte del proceso de metilación) e inestabilidad de microsatélite en tumor y plasma de 130 casos de cáncer colorrectal en Dinamarca. La inestabilidad de microsatélite se evaluó a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *D17S250*, *D2S123* y *D5S346*. La inestabilidad de microsatélite elevada fue definida si dos o más de los marcadores fueron mutados en el ADN de los tumores.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre homocisteína (µmol/L) e inestabilidad de microsatélite en los casos de cáncer colorrectal esporádico (p=0.008). También se observó una asociación estadísticamente significativa entre *thymidylate synthase* e inestabilidad de microsatélite en los casos de cáncer colorrectal esporádico (p<0.001).

Ogino y colegas (2007) realizaron un estudio donde se evaluaron correlaciones entre sobreexpresión de *fatty acid synthase* (FASN, por sus siglas en inglés) e inestabilidad de microsatélite, mutaciones en *KRAS*, mutaciones en *BRAF*, expresión de p53 y CIMP en 976 muestras de cáncer colorrectal obtenidas en las cohortes *Nurses' Health Study* y el *Health Professional Follow-up Study*. La inestabilidad de microsatélite fue evaluada

mediante el uso de los marcadores *D2S123*, *D5S346*, *D17S250*, *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *D18S55*, *D18S56*, *D18S67* y *D18S487*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores mostraron inestabilidad, inestabilidad de microsatélite baja si menos del 30% de los marcadores mostraron inestabilidad y microsatélite estable si no se encontró ningún marcador inestable. Las mutaciones en *KRAS* fueron evaluadas mediante el uso de los codones 12 y 13 y la mutación en *BRAF* fue evaluada a través del codón 600. Se evaluó p53 mediante inmunohistoquímica. CIMP fue evaluado mediante los marcadores CACNA1G, CDKN2A (p16), CRABP1, IGF2, *MLH1*, NEUROG1, RUNX3 y SOCS1. CIMP elevado se definió mediante la presencia de seis o más promotores metilados, CIMP bajo se definió a través de la presencia de uno a cinco promotores metilados y CIMP-0 es la ausencia de promotores metilados.

La expresión de FASN (2+) fue más común en los tumores con inestabilidad de microsatélite (21%) comparado a los tumores con inestabilidad de microsatélite baja (5.6%; p=0.004) y tumores con microsatélites estables (11%; p=0.001). La asociación entre la sobreexpresión de FASN e inestabilidad de microsatélite elevada se mantuvo después de la estratificación por CIMP.

La expresión de FASN (2+) fue más común en los tumores CIMP elevado (17%) comparado a los tumores CIMP-0 (promotores no metilados) (10%; p=0.05). La asociación entre la sobreexpresión de FASN y CIMP no se mantuvo después de la estratificación por inestabilidad de microsatélite. La

sobreexpresión de FASN no se correlacionó significativamente con p53, mutaciones en *KRAS*, ni mutaciones en *BRAF*.

Mrkonjic y colegas (2009) realizaron un estudio caso-control donde se evaluó la asociación entre los polimorfismos de la apoliproteína E sola y combinada con factores dietéticos seleccionados e inestabilidad de microsatélite en cáncer colorrectal. Se evaluaron 906 casos de cáncer colorrectal y 911 controles. Los participantes del estudio pertenecen al *Ontario Familial Colorectal Cancer Registry* (OFCCR, por sus siglas en inglés). Los marcadores evaluados para inestabilidad de microsatélite fueron *BAT-25*, *BAT-26*, *BAT-40*, *BAT-34C4*, *D2S123*, *D5S346*, *ACTC*, *D18S55*, *D10S197* y *MYC-L*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores fueron inestables, inestabilidad de microsatélite baja si menos del 30% de los marcadores fueron inestables y microsatélite estable si ningún marcador fue inestable.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los polimorfismos ApoE4 (CT vs TT) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.99; IC 95%: 0.58-1.67); ApoE4 (CC vs TT) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.16; IC 95%: 0.34-3.94) ni entre el poliformismo ApoE2 (CT/CC vs TT) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.07; IC 95%: 0.62-1.85).

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre sexo masculino e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.50; IC 95%:0.33-0.75). Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre

grasas totales e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.25; IC 95%: 0.76-2.07; OR_{Q3vsQ1}=1.75; IC 95%: 1.08-2.86), grasas saturadas e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.34; IC 95%: 0.80-2.25; OR_{Q3vsQ1}=1.96; IC 95%: 1.23-3.11) y alcohol e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los niveles (OR_{Q2vsQ1}=0.60; IC 95%: 0.35-1.02; OR_{Q3vsQ1}=0.48; IC 95%: 0.28-0.84; OR_{Q4vsQ1}=0.53; IC 95%: 0.30-0.93).

Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre carnes rojas e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.44; IC 95%: 1.12-1.86; OR_{Q3vsQ1}=1.69; IC 95%: 1.30-2.18); grasas totales e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.30; IC 95%:1.01-1.67; OR_{Q3vsQ1}=1.56; IC 95%: 1.21-2.01); grasas saturadas e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.47; IC 95%:1.15-1.90; OR_{Q3vsQ1}=1.48; IC 95%: 1.16-1.89) y colesterol dietario e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.44; IC 95%:1.12-1.86; OR_{Q3vsQ1}=1.51; IC 95%: 1.18-1.94).

Se evaluaron las siguientes asociaciones en los portadores de ApoE4. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre colesterol dietario e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se

compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.24; IC 95%: 0.71-2.15; OR_{Q3vsQ1}=1.87; IC 95%: 1.08-3.26) ajustando por las variables sexo y edad. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre carnes rojas e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=3.25; IC 95%: 0.84-12.56; OR_{Q3vsQ1}=4.62; IC 95%: 1.20-17.77) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se evaluaron las siguientes asociaciones en los pacientes que no son portadores de ApoE4. Se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre carnes rojas e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.51; IC 95%: 1.10-2.07; OR_{Q3vsQ1}=1.80; IC 95%: 1.30-2.48); colesterol dietario e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.64; IC 95%: 1.20-2.25; OR_{Q3vsQ1}=1.58; IC 95%: 1.14-2.18); grasas saturadas e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.60; IC 95%:1.17-2.19; OR_{Q3vsQ1}=1.61; IC 95%: 1.18-2.20) y grasas totales e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.34; IC 95%: 0.98-1.84; OR_{Q3vsQ1}=1.71; IC 95%: 1.24-2.37) ajustando por las variables sexo y edad. Se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre grasas saturadas e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.38; IC 95%: 0.68-2.80; OR_{Q3vsQ1}=2.80; IC

95%: 1.50-5.25) y grasas totales e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.14; IC 95%: 0.58-2.26; OR_{Q3vsQ1}=2.29; IC 95%: 1.20-4.38) ajustando por las variables descritas anteriormente.

No se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre los factores dietarios e inestabilidad de microsatélite en los portadores de ApoE2. Se evaluaron las siguientes asociaciones en los participantes que no son portadores de ApoE2. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre carnes e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.41; IC 95%: 1.07-1.85; OR_{Q3vsQ1}=1.68; IC 95%: 1.27-2.23); colesterol dietario e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.52; IC 95%: 1.16-2.00; OR_{Q3vsQ1}=1.67; IC 95%: 1.26-2.21); grasas saturadas e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.54; IC 95%: 1.17-2.02; OR_{Q3vsQ1}=1.72; IC 95%: 1.31-2.26); grasas totales e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.39; IC 95%: 1.06-1.83; OR_{Q3vsQ1}=1.83; IC 95%: 1.37-2.43) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre colesterol e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.19; IC 95%: 0.68-2.06; OR_{Q3vsQ1}=1.89; IC

95%: 1.11-3.23); grasas saturadas e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.67; IC 95%: 0.94-2.98; OR_{Q3vsQ1}=3.26; IC 95%: 1.92-5.54) y grasas totales e inestabilidad de microsatélite elevada cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles (OR_{Q2vsQ1}=1.76; IC 95%: 1.00-3.09; OR_{Q3vsQ1}=2.92; IC 95%: 1.65-5.18) ajustando por las variables descritas anteriormente.

Poynter y colegas (2010) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre variantes del receptor de vitamina D (VDR, por sus siglas en inglés), genes de proteínas enlazadas a vitamina D (grupo GC) y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite en 1,806 casos y 2,879 controles y familiares de los casos reclutados en el *Colon Cancer Family Registry*. Se evaluó la inestabilidad de microsatélite a través de los marcadores *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *MYCL*, *D5S346*, *D17S250*, *ACTC*, *D18S55*, *D10S197* y *BAT34C4*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores mostró inestabilidad, inestabilidad de microsatélite baja si menos del 30% de los marcadores mostró inestabilidad y microsatélite estable si ningún marcador mostró inestabilidad.

Se observaron asociaciones estadísticamente significativas entre GC (variante rs13117483) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.60, IC 95%: 0.40-0.89); entre GC (variante rs1491709) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.52; IC 95%: 0.27-0.98); entre GC (variante rs222014) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.38; IC 95%: 0.18-0.78); entre GC (variante rs222016) e inestabilidad de microsatélite elevada

(OR=0.39; IC 95%: 0.23-0.66); entre GC (variante rs222017) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.41; IC 95%: 0.20-0.82); entre GC (variante rs16847015) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.37; IC 95%: 0.16-0.86); entre GC (variante rs1352843) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.38; IC 95%: 0.18-0.78); entre GC (variante rs1155563) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=1.76; IC 95%: 1.13-2.76); entre GC (variante rs222029) e inestabilidad de microsatélite elevada (*OR*=0.34; IC 95%: 0.19-0.60); entre GC (variante rs1352844) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.47; IC 95%: 0.26-0.87); entre GC (variante rs3733359) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.46; IC 95%: 0.21-0.99); entre GC (variante rs16847039) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.43; IC 95%: 0.27-0.69); entre GC (variante rs705125) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.53; IC 95%: 0.33-0.86); entre GC (variante rs16847047) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.44; IC 95%: 0.24-0.79) y entre GC (variante rs843007) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=0.47; IC 95%: 0.30-0.75) ajustando por las variables edad y sexo.

También se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre GC (variante rs705117) e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR=1.27; IC 95%: 1.03-1.57) y entre GC (variante rs842999) e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR=1.20; IC 95%: 1.03-1.40); ajustando por las variables descritas anteriormente.

Jacobs y colegas (2010) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre variantes genéticas en el metabolismo de calcio y/o vitamina

D y cáncer colorrectal. Se evaluó el polimorfismo del receptor de vitamina D, *Retinoid X receptor* (RXR, por sus siglas en inglés) y el gen *Calcium –Sensing Receptor* (CASR, por sus siglas en inglés). Se evaluaron 4,676 participantes del *Colon Cancer Family Registry*. Los marcadores evaluados para inestabilidad de microsatélite fueron *ACTC*, *BAT25*, *BAT26*, *BAT40*, *BAT34C4*, *D5S346*, *D17S250*, *D18S55*, *D10S197* y *MYCL*. Se consideró inestabilidad de microsatélite elevada si 30% o más de los marcadores eran inestables, inestabilidad de microsatélite baja si menos del 30% de los marcadores eran inestables y microsatélite estable si ningún marcador era inestable.

No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre RXRA (PC1, PC2, PC3, PC4) e inestabilidad de microsatélite; CASR (PC1, PC2, PC3, PC4, PC5) e inestabilidad de microsatélite; RXRA SNP (rs7861779) e inestabilidad de microsatélite y CASR SNPs (rs1042636, rs12485716, rs1801726, rs4678174) e inestabilidad de microsatélite ajustando por las variables edad y sexo y se pareó por centro y raza/grupo étnico. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre RXRA SNP (rs12004589) e inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.27; IC 95%: 1.13-4.56) ajustando por las variables descritas anteriormente.

2.8.2 Plausibilidad biológica

La naturaleza de la dieta es compleja, por lo tanto, es difícil establecer asociaciones entre alimentación y carcinogénesis (Sung y Bae, 2010). Estudios epidemiológicos han provisto evidencia entre dieta y cáncer

colorrectal (*World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, 2007;* Sung y Bae, 2010). Los alimentos con fibra dietaria, el ajo, la leche y el calcio podrían ayudar en la prevención de cáncer colorrectal (Sung y Bae, 2010). El consumo elevado de carnes rojas y carnes procesadas, consumo elevado de alcohol, índice de masa corporal elevado y obesidad abdominal han sido asociados con cáncer colorrectal. Los disturbios metabólicos debido a un exceso en el balance de energía podrían contribuir al desarrollo de este tipo de cáncer (Sung y Bae, 2010).

El cáncer colorrectal está fuertemente influenciado por la dieta y cambios en la dieta y los estilos de vida podrían reducir aproximadamente en un 70% la incidencia de este tipo de cáncer (Platz et al., 2000; Willett, 2005; Haggar y Boushey, 2009). Los datos disponibles sobre frutas y vegetales sugieren una reducción en el cáncer colorrectal pero la información es inconclusa (Key, 2011). Por lo tanto, es importante conocer los mecanismos biológicos de la asociación entre frutas y vegetales y cáncer colorrectal.

Se ha observado una asociación entre ingerir carnes rojas y el cáncer colorrectal. Según Santarelli, Pierre y Corpet (2008) las carnes rojas tienen hierro hemo. De acuerdo con hipótesis probadas a nivel experimental el hierro hemo de las carnes rojas daña la mucosa colónica y estimula la proliferación epitelial (Santarelli, Pierre y Corpet, 2008). El hierro puede actuar como un intraluminal pro oxidante (Lund et al., 1999; Johnson y Lund, 2007). La ingesta de carnes procesadas se ha asociado con compuestos nitrosos, muchos de los cuales son carcinógenos (Santarelli, Pierre y Corpet, 2008). La cocción de

las carnes rojas a temperaturas elevadas podrían producir aminas heterocíclicas e hidrocarbonos aromáticos policíclicos explicando los mecanismos de dicha asociación (Larsson y Wolk, 2006). La mayoría de las carnes procesadas tienen niveles elevados de nitritos y nitratos unidos a proteínas y a hemo favorecen la producción de nitrosaminas mutagénicas derivadas en la corriente fecal (Bingham et al., 1996; Cross, Pollock y Bingham, 2003; Johnson y Lund, 2007).

El índice de masa corporal es una medida cruda de sobrepeso, sin embargo, el patrón de la distribución de la grasa puede ser un factor importante en la patogénesis de condiciones comórbidas con obesidad (Janssen, Katzmarzyk y Ross, 2004; Johnson y Lund, 2007).

Los mecanismos entre obesidad y cáncer colorrectal envuelven procesos inflamatorios crónicos y asintomáticos en la mucosa colónica (Johnson y Lund 2007). El tejido adiposo es una fuente de adipoquinas (leptina, adiponectinas, citoquinas, *tumour necrosis factor alpha* (TNF-α, por sus siglas en inglés) e interleucina 6 (IL-6, por sus siglas en inglés) (Rondinone, 2006; Trayhurn y Beattie, 2001; Johnson y Lund, 2007). En el tejido adiposo de individuos obesos se ha observado cantidades elevadas de macrófagos que secretan moléculas proinflamatorias y citoquinas (Fantuzzi, 2005; Johnson y Lund, 2007). La obesidad se está considerando una condición inflamatoria de bajo grado con efectos peligrosos en varios órganos del cuerpo humano (Gunter y Leitzmann, 2006; John et al., 2006; Johnson y Lund, 2007). La hipótesis entre el *proinflammatory milieu* (medios

proinflamatorios) y obesidad es que el *proinflammatory milieu* induce una cascada de señales que envuelven la transcripción de los factores NF-kB y la expresión aumentada de sintetasa de óxido nítrico inducible y COX-2 (John et al., 2006; Johnson y Lund, 2007). Este mecanismo inhibe la apoptosis (Karin et al., 2002; Johnson y Lund, 2007).

Niveles elevados de proteínas C-reactivas, *tumour necrosis factor alpha* e interleucina 6 en el plasma de individuos obesos están relacionados con el desarrollo de resistencia a insulina (Wei et al., 2005; Johnson y Lund, 2007). La resistencia a la insulina se asocia con niveles elevados de insulina, niveles elevados de factores de crecimiento de insulina 1 y niveles bajos de proteínas enlazadoras de los factores de crecimiento de insulina y cáncer de colon (Wei et al., 2005; Johnson y Lund, 2007). Estos factores han sido asociados con un riesgo aumentado de cáncer de colon y en modelos de ratones estos factores favorecen la proliferación celular e inhibición de la apoptosis (Tran et al., 2006; Giovannucci, 2001; Johnson y Lund, 2007).

Capítulo III. Métodos

3. Introducción

En este capítulo se presenta el objetivo general y los objetivos específicos del estudio, el diseño epidemiológico, la fuente de datos, las variables de estudio y las técnicas del análisis estadístico.

3.1 Pregunta e hipótesis de investigación

3.1.1 Pregunta de investigación

¿Afectará el patrón dietético la posibilidad de tener inestabilidad de microsatélite en pacientes con neoplasia colorrectal?

3.1.2 Hipótesis de investigación

Personas con neoplasia colorrectal que tienen un patrón dietético prudente tienen menor posibilidad de tener inestabilidad de microsatélite comparado a personas con neoplasia colorrectal sin este patrón dietético.

3.2 Objetivos

3.2.1 Objetivo general

En este estudio se compararon pacientes con y sin inestabilidad de microsatélite de acuerdo al patrón dietético prudente ajustando por edad, sexo y otras variables potenciales de confusión.

3.2.2 Objetivos específicos

1. Revisar la literatura científica sobre la asociación entre dieta e inestabilidad de microsatélite en cáncer colorrectal hasta el 5 de octubre de 2012. Se utilizaron para la búsqueda de literatura las palabras claves: dieta, dieta occidental, dieta prudente, grasa, folato, ácido fólico, calcio, carne, carnes rojas, vegetales, frutas y alimentos fritos; combinadas con la frase 'inestabilidad de microsatélite en pacientes con cáncer colorrectal'. La búsqueda bibliográfica se realizó en artículos científicos publicados en *PubMed* (*US National Library of Medicine National Institutes of Health*), *EMBASE* y *Cochrane Central Register of Controlled Trials*.

2. Estudiar el fenotipo de pacientes hispanos con neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite y pacientes con neoplasia colorrectal y microsatélite estable según las siguientes características:

   a. Sociodemográficas

   b. Exposiciones ambientales

   c. Clínico-patológicas

3. Evaluar la asociación de la presencia de inestabilidad de microsatélite en pacientes con neoplasia colorrectal y patrón dietético prudente comparándolos con pacientes con neoplasia colorrectal y microsatélite estable.

Hipótesis estadísticas:

H_0: *Pacientes con neoplasia colorrectal con patrón dietético prudente tienen* ***igual*** *posibilidad de tener inestabilidad de microsatélite comparado a pacientes con neoplasia colorrectal sin este patrón dietético.*

$H_{0:}$ OR = 1.0

H_a: *Pacientes con neoplasia colorrectal con patrón dietético prudente tienen* ***menor*** *posibilidad de tener inestabilidad de microsatélite comparado a pacientes con neoplasia colorrectal sin este patrón dietético.*

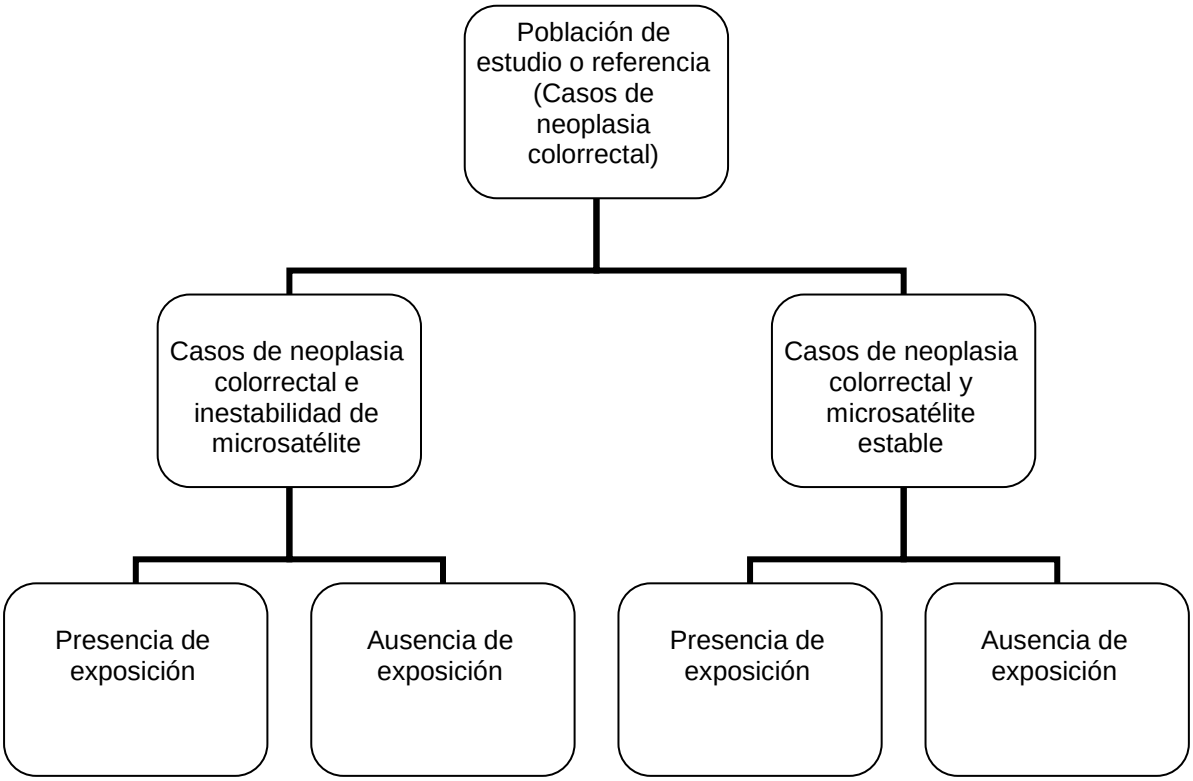
H_a: OR < 1

3.3 Diseño de estudio

En la presente investigación epidemiológica se utilizó un diseño transversal para casos de neoplasia colorrectal. En este estudio piloto se comparó la prevalencia de un patrón dietético en pacientes con un diagnóstico de neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite contra pacientes con un diagnóstico de neoplasia colorrectal y microsatélite estable que fueron atendidos en el Centro Médico de Puerto Rico.

Los estudios transversales de casos se utilizan para la descripción clínica y epidemiológica de un grupo de pacientes con una condición. Este tipo de estudio podría revelar información sobre efectos adversos o positivos de exposiciones cuya información es limitada o desconocida. Una limitación de este diseño es que no tiene un grupo control de comparación saludable.

Figura 3.3.1 Diseño del Estudio: Estudio Transversal de Casos



Nota: Las exposiciones incluyen factores dietéticos, características sociodemográficas, clínicas y estilos de vida.

3.4 Población de estudio

La población de estudio o referencia se obtuvo de los estudios *Familial Colorectal Cancer in Puerto Rico: A Feasibility Study (Familial Colorectal Cancer Registry)* y *Epidemiology of Loss of Imprinting (LOI) in Colorectal Cancer* dirigidos por la Dra. Marcia R. Cruz Correa. Ambos estudios fueron aprobados por la Oficina para la Protección de Participantes Humanos en Investigación del Recinto de Ciencias Médicas, de la Universidad de Puerto Rico (A2210207 y A2210106 respectivamente). La población consistió de

pacientes adultos con neoplasia colorrectal diagnosticados entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de octubre de 2012.

El estudio *Familial Colorectal Cancer in Puerto Rico: A Feasibility Study (Familial Colorectal Cancer Registry)*, es un registro de cáncer colorrectal establecido durante el año 2007 por la Dra. Marcia Cruz Correa. En este registro se reclutan individuos con cáncer colorrectal identificados a través del Registro Central de Cáncer de Puerto Rico o que son referidos por sus médicos. El propósito del proyecto de la Dra. Cruz Correa es conducir un estudio epigenético poblacional a nivel isla sobre cáncer colorrectal familiar y esporádico en Puerto Rico.

El estudio *Epidemiology of Loss of Imprinting (LOI) in Colorectal Cancer* tiene como objetivo determinar la prevalencia de LOI (modificación anormal a nivel de gen que puede desembocar en malignidad) en pacientes con colonoscopías normales y pacientes con pólipos y/o cáncer colorrectal.

3.5 Criterios de inclusión y exclusión

3.5.1 Criterios de inclusión

Hombres y mujeres hispanos de 21 años o más diagnosticados con neoplasia colorrectal mediante biopsia durante el periodo del 1 de enero de 2002 y el 31 de octubre de 2012 fueron elegibles para el estudio. Además, los participantes debían de tener un resultado de estabilidad o inestabilidad de microsatélite.

3.5.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con historial de: Poliposis Adenomatosa Familiar, Síndrome de Lynch, Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn.

3.6 Grupo de estudio

En este estudio se analizaron 84 casos de neoplasia colorrectal incluidos en los estudios *Familial Colorectal Cancer in Puerto Rico: A Feasibility Study (Familial Colorectal Cancer Registry)* y *Epidemiology of Loss of Imprinting (LOI) in Colorectal Cancer.* Estos participantes tienen resultados de biopsia para neoplasia colorrectal y resultados de estabilidad o inestabilidad de microsatélite.

a. Muestra - Luego de un muestreo por disponibilidad se analizaron 84 casos de neoplasia colorrectal reclutados consecutivamente. Se utilizó este tipo de muestreo debido a las limitaciones de tiempo y costo.
b. Poder estadístico – El poder estadístico alcanzado varió de acuerdo a la fuerza de asociación encontrada tal y como aparece en la siguiente tabla en la que se seleccionaron algunas variables estudiadas. Para dieta no prudente fue de 2.0%, obesidad 2.2%, uso de aspirina 28.1% y para inestabilidad de microsatélite y localización del tumor de 25.4% aún cuando esta asociación alcanzó significancia estadística (p=0.02).

Tabla 3.6.1 - Poder Muestral Alcanzado al Calcular la Asociación de Algunas Variables Selectas y la Inestabilidad de Microsatélite o la Localización de la Neoplasia Colorrectal (Colon Proximal/Distal)*

Variable	OR Crudo Encontrado (IC 95%)	Significancia Estadística	% Poder Muestral Alcanzado[1]
Dieta no Prudente	1.1 (0.1-10.5)	p > 0.99	2.0
Obesidad	1.6 (0.2-40.6)	p > 0.99	2.2
Uso de Aspirina	5.6 (0.6-41.6)	p = 0.12	28.1
Inestabilidad de microsatelite*	12.0 (1.4-301.4)	p = 0.02	25.4

Nota: Se utilizó la prueba exacta de Fisher para el cálculo de la significancia estadística y el método exacto de Fisher para el cálculo del poder de la muestra.[1] Calculado usando Power Analysis & Sample Size 12 (PASS 12). Test for two proportions using Odds Ratios. Hintze, J. (2013). PASS 12. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA. www.ncss.com

c. Puntuación de la dieta - Se utilizó como referencia la guía del *Dash Eating Plan 2006* para las recomendaciones nutricionales de las porciones de los alimentos evaluados. La puntuación se utilizó para definir las categorías más razonables que fueron utilizadas posteriormente en el análisis. A cada porción del alimento se le asignó una puntuación que fluctuó entre 1 y 3, con excepción de otras frutas cuya puntuación fluctuó entre 1 y 4. La asignación de puntos o valores se hizo conforme al tipo y posible beneficio o riesgo para cáncer colorrectal de acuerdo a la literatura estudiada. La puntuación final se obtuvo de la división entre la puntuación obtenida por cada participante y la puntuación máxima obtenida. Se utilizó el percentil 75 para definir los grupos del patrón dietético. Valores menores a 75 corresponden a un patrón dietético no prudente y valores iguales o mayores a 75 corresponden a un patrón dietético prudente.

Los valores asignados fueron evaluados y aprobados por la Dra. Katherine L. Tucker. La Dra. Tucker es experta en nutrición, profesora de Epidemiología Nutricional en el Departamento de Laboratorio Clínico y de Ciencias Nutricionales de la Universidad de Massachusetts Lowell y ha contribuido en más de 250 artículos publicados en revistas científicas.

Tabla 3.6.2 – Categorías y Puntuaciones Asignadas a los Alimentos

Alimentos	**Categorías y puntuación**
Vegetales de hoja verde oscura (espinaca, lechuga romana)	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Más de una vez a la semana
Brécol, coliflor, repollo	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Más de una vez a la semana
Zanahorias	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Más de una vez a la semana
Otros vegetales (maíz, habichuelas tiernas, tomate)	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Más de una vez a la semana
Frutas o jugos cítricos (china, toronja)	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** 1 a 6 veces a la semana **(3)=** Siete o más veces a la semana
Otras frutas (manzana, pera, guineo, uvas, melón)	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** 2 a 6 veces a la semana **(4)=** Siete o más veces a la semana
Productos lácteos (leche, queso, mantequilla, mantecado)	**(1)=** Siete o más veces a la semana **(2)=** 1 a 6 veces a la semana **(3)=** Menos de una vez a la semana
Productos lácteos bajos en grasa (leche, yogurt)	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** 1 a 6 veces a la semana **(3)=** Siete o más veces a la semana
Carnes (res, cerdo, cordero, pollo)	**(1)=** Más de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana

	(3)= Menos de una vez a la semana
Carnes procesadas (salchichas, salami, *hot dog,* tocineta)	**(1)=** Más de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Menos de una vez a la semana
Pescados/mariscos hervidos o enlatados	**(1)=** Menos de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Más de una vez a la semana
Alimentos fritos (pollo, pescado, mariscos, papas fritas)	**(1)=** Más de una vez a la semana **(2)=** Una vez a la semana **(3)=** Menos de una vez a la semana

3.7 Fuente de datos

Este estudio es un análisis secundario de las bases de datos generadas por las investigaciones *Familial Colorectal Cancer in Puerto Rico: A Feasibility Study (Familial Colorectal Cancer Registry)* y *Epidemiology of Loss of Imprinting (LOI) in Colorectal Cancer*. A cada participante se le realizó una colonoscopía y/o cirugía colorrectal, pruebas de sangre, pruebas de tejido del tumor, se buscó el expediente médico pasado y se recopiló información del historial médico y los estilos de vida mediante la administración de un instrumento tipo cuestionario.

3.7.1 Cuestionario

Una enfermera adiestrada realizó una entrevista personal a cada participante. En esta entrevista se administró un cuestionario que tuvo una duración deaproximadamente 60 minutos y el mismo fue completado antes del procedimiento de la colonoscopía y/o cirugía colorrectal. El instrumento (cuestionario) incluye nueve secciones principales: historial personal de

cáncer, historial familiar de primera y segunda línea de cáncer, medicamentos, dieta, consumo de alcohol y tabaco, actividad física, diabetes mellitus e historial reproductivo.

3.7.2 Informe de biopsia

Se recopiló información del informe de patología de los casos de neoplasia colorrectal. Dicho informe incluye información concerniente a la etapa, la localización y el tipo histológico de la neoplasia.

3.7.3 Pruebas de inestabilidad de microsatélite

El ADN del tumor fue analizado para cada sujeto incluido en el estudio. Se realizaron pruebas en la Universidad de Illinois en Chicago y en la Universidad de Baylor en Dallas Texas utilizando los marcadores *BAT-26*, *BAT-25*, *NR-21*, *NR-22*, *NR-24* y *NR-27* y se realizaron pruebas en MD Anderson en Houston Texas utilizando los marcadores *BAT-25*, *BAT-26, BAT-40*, *D2S123*, *D5S346*, *D17S250* y *TGFBRii*. También se incluyeron pacientes con pruebas comerciales a través de los marcadores *BAT-25*, *BAT-26*, *NR-21*, *NR-24* y *MONO-27.*

3.8 Base de datos

Los datos del estudio *Epidemiology of Loss of Imprinting (LOI) in Colorectal Cancer* se comenzaron a recopilar desde el 15 de mayo de 2006 y se espera que la investigación continúe hasta 2016. En el estudio *Familial*

Colorectal Cancer in Puerto Rico: A Feasibility Study (Familial Colorectal Cancer Registry) los datos se comenzaron a recopilar desde el 1 de diciembre de 2007 y se espera que la investigación continúe hasta 2017. Para propósitos del presente estudio solo se utilizaron los casos de neoplasia colorrectal para los cuales existe información de inestabilidad de microsatélite.

La entrada de los datos que se recopilan en los estudios *Familial Colorectal Cancer in Puerto Rico: A Feasibility Study (Familial Colorectal Cancer Registry)* y *Epidemiology of Loss of Imprinting (LOI) in Colorectal Cancer* se realiza mediante el uso del programa *RED CAP* (programa utilizado en el Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico para bases de datos de estudios de investigación). Las bases de datos de estos estudios se accesan mediante una contraseña a través de las computadoras ubicadas en el laboratorio de la Dra. Marcia Cruz Correa en el Centro Comprensivo de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico. Para propósitos de este estudio, se obtuvo una copia de la información de las variables que se utilizaron en esta investigación. Estas variables no tienen ningún tipo de identificador ya que esta información no es necesaria y cada sujeto de estudio tiene un número asignado. La copia de la base de datos fue diseñada en el programa Excel y almacenada en una computadora que se ubica en el Centro Comprensivo de Cáncer de la Universidad de Puerto Rico. El acceso a la copia de la base de datos es mediante contraseña. Se utilizó el

programa estadístico SPSS versión 17.0 y Epi Info 7 para los análisis estadísticos.

3.9 Consentimiento informado y confidencialidad

Este estudio no requiere una hoja de consentimiento informado ya que el mismo se basó en un análisis secundario de la unión de dos bases de datos. Los resultados y análisis de esta investigación se presentaron de forma resumida en tablas y gráficas donde no se incluyeron identificadores de los participantes. Este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Protección de Participantes Humanos en Investigación de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de Ponce (120330-CA).

3.10 Variables de estudio

Las variables que se utilizaron para cumplir con los objetivos de esta investigación fueron las siguientes:

Variable dependiente

1. Diagnóstico médico de neoplasia colorrectal - variable categórica que define si el participante tiene neoplasia colorrectal confirmado mediante una biopsia. La variable se codificó de la siguiente manera:

    a. Sí – paciente con neoplasia colorrectal

    b. No – paciente sin neoplasia colorrectal

2. Diagnóstico de inestabilidad de microsatélite- variable categórica que define si el tumor colorrectal del participante será clasificado con inestabilidad de microsatélite o microsatélite estable.

a. Inestabilidad de microsatélite - si una o más de las repeticiones de microsatélite fueron mutadas.
b. Microsatélite estable - si ninguna de las repeticiones de microsatélite fue mutada.

Variables de exposición

1. Otras frutas - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de frutas (manzana, pera, guineo, uva y melón) del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Dos a seis veces a la semana
d. Siete o más veces a la semana

2. Frutas cítricas - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de frutas (china o toronja) y jugos cítricos del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una a seis veces a la semana
c. Siete o más veces a la semana

3. Vegetales de hoja verde oscura - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de vegetales de hoja verde oscura (espinaca, lechuga romana) del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

4. Brécol, coliflor y repollo - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de brécol, coliflor y repollo del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

5. Zanahorias - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de zanahorias del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

6. Otros vegetales (maíz, tomates, habichuelas tiernas) - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de maíz, tomates y habichuelas tiernas del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

7. Productos lácteos - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de productos lácteos (leche, queso, mantequilla, mantecado) del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una a seis veces a la semana
c. Siete o más veces a la semana

8. Productos lácteos bajos en grasa - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de productos lácteos bajos en grasa (leche, yogurt) del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una a seis veces a la semana
c. Siete o más veces a la semana

9. Consumo de carnes - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de carnes (res, cerdo, cordero, pollo) del participante como plato principal durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

10. Consumo de carnes procesadas - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de carnes procesadas (salchicha, salami, *hot dogs*, tocineta) del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

11. Consumo de pescado y mariscos enlatados o hervidos - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de pescado y mariscos enlatados o hervidos del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

12. Alimentos fritos - variable categórica que definió la frecuencia del consumo de alimentos fritos (pollo, pescado, mariscos, cerdo, tostones, plátanos maduros, papas, entre otros) del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Menos de una vez a la semana
b. Una vez a la semana
c. Más de una vez a la semana

13. Patrón de dieta prudente - variable categórica que definió el patrón de dieta del participante durante el pasado año. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Percentíl < 75 = No
b. Percentíl ≥ 75 = Sí

Variables sociodemográficas

1. Sexo - variable categórica que definió el sexo del participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Masculino
b. Femenino

2. Edad - variable categórica que definió la edad en años al momento del diagnóstico de neoplasia colorrectal. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. < 60 años
b. ≥ 60 años

3. Educación - variable categórica que definió el número de años de educación completado por el participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. < 12 años

b. ≥ 12 años

4. Seguro médico - variable categórica que definió el plan médico del participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Privado y Medicare/Medicare Advantage

b. Estado Libre Asociado de Puerto Rico

5. Estado civil - variable categórica que definió el estado civil del participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. No casado

b. Casado

Variables relacionadas a la neoplasia colorrectal

1. Tipo histológico - variable que definió el tipo histológico de la neoplasia colorrectal. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Adenomas

b. Adenocarcinoma/carcinoma intramucosal

2. Localización - variable categórica que definió la localización de la neoplasia colorrectal. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Colon proximal (ciego, colon ascendente, ángulo hepático del colon, colon transverso)

b. Colon distal (ángulo esplénico del colon, colon descendente, colon sigmoide, unión rectosigmoide)/recto

3. Etapa - variable categórica que definió la etapa del cáncer colorrectal según los criterios del *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/ TNM System*. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. In situ

b. Etapa I/Etapa II

c. Etapa III/Etapa IV

4. Tratamiento para cáncer colorrectal - variable categórica que definió el(los) tipo(s) de tratamiento(s) utilizado(s) por el participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Quimioterapia

b. Radioterapia

c. Cirugía

d. Quimioterapia y radioterapia

e. Quimioterapia y cirugía

f. Radioterapia y cirugía

g. Cirugía, quimioterapia y radioterapia

Variables clínicas

1. Historial familiar de cáncer colorrectal - variable categórica que definió si el participante tiene familiares con un diagnóstico de cáncer colorrectal. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Sí

b. No

2. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 - variable categórica que definió si un médico le ha diagnosticado diabetes mellitus tipo 2 al participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Sí

b. No

3. Uso de aspirinas - variable categórica que definió si el participante usó medicamentos que contienen aspirina al menos tres veces por semana. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Sí

b. No

4. Medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales - variable categórica que definió si el participante usó medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces por semana. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Sí

b. No

Hábito de fumar

1. Hábito de fumar - variable categórica que definió el hábito de fumar del participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. < 100 cigarillos fumados durante su vida

b. ≥ 100 cigarillos fumados durante su vida

Consumo de alcohol

1. Consumo de alcohol - variable categórica que definió la cantidad del consumo semanal de alcohol del participante. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. Una bebida o menos a la semana

b. Dos a seis bebidas a la semana

c. Siete bebidas o más a la semana

Características antropométricas

1. Peso - variable continua que definió el peso aproximado sin zapatos.

2. Estatura - variable continua que definió la estatura aproximada sin zapatos.

3. Obesidad - variable categórica que definió si el participante es obeso. La variable se codificó de la siguiente manera:

a. < 30.0 kg/m^2

b. ≥ 30.0 kg/m^2

3.11 Análisis estadístico

3.11.1 Análisis univariado

Se realizó una descripción de las variables sociodemográficas, clínicas y estilos de vida en ambos grupos de casos mediante la distribución de frecuencias para las variables categóricas. Estas medidas fueron calculadas mediante el uso del programa estadístico SPSS versión 17.0 y Epi Info 7.

3.11.2 Análisis bivariado

Casos con inestabilidad de microsatélite y casos con microsatélite estable fueron comparados con respecto a exposiciones previamente seleccionadas. *Odds Ratios* fueron usados como medidas de asociación (Rosner, 2006). Se utilizó la prueba exacta de Fisher (tablas de contingencia 2x2) y la extensión de la prueba exacta de Fisher (tablas de contingencia con dimensión mayor a 2x2) para las variables categóricas. Los intervalos de confianza al 95% de los *Odds Ratios* fueron calculados usando el método exacto Mid-P o la expansión de las series de Taylor (Rosner, 2006).

Para evaluar la asociación entre inestabilidad de microsatélite y dieta u otras variables (exposiciones) de interés se preparó la siguiente tabla de contingencia:

Dieta (Exposición)	Inestabilidad de microsatélite		
	+	-	Total
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

donde:

a = número de sujetos con exposición a dieta que tienen un diagnóstico de inestabilidad de microsatélite

b = número de sujetos con exposición a dieta que no tienen un diagnóstico de inestabilidad de microsatélite

c = número de sujetos sin exposición a dieta que tienen un diagnóstico de inestabilidad de microsatélite

d = número de sujetos sin exposición a dieta que no tienen un diagnóstico de inestabilidad de microsatélite

a+c = número de sujetos que tienen un diagnóstico de inestabilidad de microsatélite

b+d = número de sujetos que no tienen un diagnóstico de inestabilidad de microsatélite

n = a+b+c+d = total de sujetos que participaron en el estudio

Para determinar la magnitud de la fuerza de asociación entre dieta e inestabilidad de microsatélite se calculó el *Odds Ratio* (OR). El OR es la razón del *odds* de exposición en el grupo de casos de inestabilidad de microsatélite y el *odds* de exposición en el grupo de casos de microsatélite estable.

El *odds* de enfermedad para los expuestos se calculó de la siguiente manera:

$$\frac{a}{a+b} \div \frac{b}{a+b} = \frac{a}{b}$$

El *odds* de enfermedad para los no expuestos se calculó de la siguiente manera:

$$\frac{c}{c+d} \div \frac{d}{c+d} = \frac{c}{d}$$

Por lo tanto, el OR se definió como:

$$OR = \frac{a}{b} \div \frac{c}{d} = \frac{ad}{bc}$$

Para estimar el valor real del OR, se construyó un intervalo de confianza mediante la expansión de las series de Taylor o el método exacto de Mid-P (Rosner, 2006), cuyas fórmulas se presentan a continuación.

Expansión de las series de Taylor:

$$\text{IC } 95\% = e^{\ln OR \pm 1.96\sqrt{\left(\frac{1}{a}\right)+\left(\frac{1}{b}\right)+\left(\frac{1}{c}\right)+\left(\frac{1}{d}\right)}}$$

Límite Inferior mediante el método exacto de Mid-P:

$$\frac{\frac{1}{2}\binom{n_1}{x}\binom{n_2}{m_1-x}(OR_L)^x + \sum_{k=x+1}^{\delta_2}\binom{n_1}{k}\binom{n_2}{m_1-k}(OR_L)^k}{\sum_{\delta_4 \le u \le \delta_2}\binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u}(OR_L)} = \alpha/2$$

Límite Superior mediante el método exacto de Mid-P:

$$\frac{\sum_{k=\delta_4}^{x-1}\binom{n_1}{k}\binom{n_2}{m_1-k}(OR_U)^k + \frac{1}{2}\binom{n_1}{x}\binom{n_2}{m_1-x}(OR_U)^x}{\sum_{\delta_4 \le u \le \delta_2}\binom{n_1}{u}\binom{n_2}{m_1-u}(OR_U)^u} = \alpha/2$$

Si el intervalo de confianza al 95% excluye el uno, se concluye que hay evidencias en contra de $H_{0:}$ OR=1, es decir, existe una asociación estadísticamente significativa entre dieta e inestabilidad de microsatélite.

3.11.3 Análisis estratificado

El análisis estratificado de Mantel-Haenszel fue usado para explorar la presencia de confusión, modificación de efecto e interacción entre las variables al estudiar su asociación con la inestabilidad de microsatélite, así como también con la localización de la neoplasia. Si los *Odds Ratios* entre estratos son diferentes, se puede decir que existe una modificación de efecto. Si esa diferencia es estadísticamente significativa al menos con una $p < 0.1$ (prueba de Breslow y Day) se puede decir que hay una interacción. Si se observa una diferencia de al menos 15% entre el *Odds Ratio* crudo y el *Odds Ratio* ajustado de Mantel-Haenszel, una potencial confusión es reportada (Rosner, 2006).

3.11.4 Análisis multivariado

Para estimar la magnitud de la fuerza de asociación entre dieta e inestabilidad de microsatélite controlando por variables potenciales de confusión se utilizó un modelo de regresión logística incondicional. Las variables potenciales de confusión fueron las siguientes: sexo y edad.

Aquellas variables que en su asociación con inestabilidad de microsatélite o con localización de la neoplasia tuvieron una significancia estadística, con un valor de p menor de 0.10 ($p < 0.10$) en el análisis bivariado, fueron incluídos en el modelo de regresión logística.

3.11.5 Recomendaciones del Dr. Luis Pericchi

Debido a que el tamaño de muestra alcanzado fue muy pequeño, el doctor Pericchi (profesor de bioestadística y experto en estadísticas Bayesianas) del Recinto de Río Piedras de la Universidad de Puerto Rico fue consultado para saber si era posible utilizar estadísticas Bayesianas. Sin embargo, el Dr. Pericchi no recomendó el uso de estadisticas bayesianas sino continuar con el uso de la estadística frecuentista y las estadísticas no paramétricas. En el caso de la dieta recomendó el uso de los datos según fueron informados por el paciente y no crear aproximaciones.

Capítulo IV. Resultados

4. Introducción

En este capítulo se presentan los resultados de los análisis estadísticos propuestos para evaluar la pregunta de investigación.

4.1 Análisis descriptivo

El 96.4% de los casos presentó el tipo histológico adenocarcinoma y/o carcinoma intramucosal. El 71.6% de los casos mostró neoplasia en el colon distal y/o recto representando la localización con mayor frecuencia. El 42.6% de los casos tenía cáncer en etapa III y/o IV. El 32.1% de los casos recibió un tratamiento combinado de cirugía, quimioterapia y radioterapia. El 85.1% de los casos mostró historial familiar de cáncer y el 30.1% de los casos mostró historial familiar de cáncer colorrectal.

La Tabla 4.1.1 muestra la comparación de las características clínico-patológicas de los casos. El 80% de los tumores con inestabilidad de microsatélite eran adenocarcinoma/carcinoma intramucosal en comparación con el 97.5% de los casos con microsatélite estable. El 80.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportaron una localización en el colon proximal en comparación con el 25.0% de los casos con microsatélite estable; esta asociación fue estadísticamente significativa (p=0.02). El 100% de los casos con inestabilidad de microsatélite tenía cáncer en etapa I y/o II en comparación con el 39.7% de los casos con microsatélite estable (p=0.08). El

60.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite mostró historial familiar de cáncer colorrectal y el 27.9% de los casos con microsatélite estable mostró historial familiar de cáncer colorrectal (p=0.16).

Tabla 4.1.1 Características de los Casos de Neoplasia Colorrectal (n=84)

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**OR IC 95%***	**Valor de p†**
Tipo histológico				
Adenomas	1 (20.0)	2 (2.5)	9.63 (0.26-142.16)	0.17
Adenocarcinoma/ Carcinoma intramucosal	4 (80.0)	77 (97.5)		
Total	5 (100.0)	79 (100.0)		
Diferenciación del tejido				
Bien/Moderadamente diferenciado	3 (75.0)	55 (90.2)	0.33 (0.03-9.99)	0.37
Pobremente/ No diferenciado	1(25.0)	6 (9.8)		
Total	4 (100.0)	61 (100.0)		
Localización de la neoplasia				
Proximal	4 (80.0)	19 (25.0)	12.00 (1.36-301.36)	0.02
Distal/Recto	1 (20.0)	57 (75.0)		
Total	5 (100.0)	76 (100.0)		
Etapa del tumor				
In situ	0 (0.0)	3 (5.2)	-	0.08
I/II	3 (100.0)	23 (39.7)		
III/IV	0 (0.0)	32 (55.2)		
Total	3 (100.0)	58 (100.0)		

Historial familiar de cáncer Sí No Total	 5 (100.0) 0 (0.0) 5 (100.0)	 58 (84.1) 11 (15.9) 69 (100.0)	-	p>0.99
Historial familiar de cáncer colorrectal Sí No Total	 3 (60.0) 2 (40.0) 5 (100.0)	 19 (27.9) 49 (72.1) 68 (100.0)	 3.87 (0.53-33.95) -	0.16

*Método exacto Mid-P
†Prueba exacta de Fisher

La Tabla 4.1.2 muestra la comparación de las características sociodemográficas de los casos con inestabilidad de microsatélite y los casos con microsatélite estable. El 60.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite eran del sexo masculino en comparación con el 51.9% de los casos con microsatélite estable. El 80.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportaron una edad mediana de 60 años o más en comparación con el 45.6% de los casos con microsatélite estable. Aproximadamente el 40.0% de los casos con y sin inestabilidad de microsatélite reportó menos de 12 años de educación. Los casos con inestabilidad de microsatélite no reportaron seguro médico público, sin embargo, el 34.6% de los casos con microsatélite estable reportaron seguro médico público. Todos los casos con inestabilidad de microsatélite reportaron tener pareja en comparación con un 59.5% de los casos con microsatélite estable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) por sexo, edad, educación, seguro

médico y estado civil cuando se compararon los casos con inestabilidad de microsatélite con los casos con microsatélite estable.

Tabla 4.1.2 Comparación de las Características Sociodemográficas de los Casos de Inestabilidad de Microsatélite y los Casos de Microsatélite Estable

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**Valor de p***
Sexo			
Masculino	3 (60.0)	41 (51.9)	
Femenino	2 (40.0)	38 (48.1)	p>0.99
Total	5 (100.0)	79 (100.0)	
Edad mediana al momento del diagnóstico (años)			
< 60	1 (20.0)	43 (54.4)	0.19
≥ 60	4 (80.0)	36 (45.6)	
Total	5 (100.0)	79 (100.0)	
Educación (años)			
< 12	2 (40.0)	32 (40.5)	
≥ 12	3 (60.0)	47 (59.5)	p> 0.99
Total	5 (100.0)	79 (100.0)	
Seguro médico			
Público	0 (0.0)	27 (34.6)	
Privado	4 (100.0)	51 (65.4)	0.30
Total	4 (100.0)	78 (100.0)	
Estado civil			
No casado	0 (0.0)	32 (40.5)	
Casado	5 (100.0)	47 (59.5)	0.15
Total	5 (100.0)	79 (100.0)	

*Prueba exacta de Fisher

La Tabla 4.1.3 presenta la comparación de las características clínicas de los casos con inestabilidad de microsatélite y casos con microsatélite estable. El 50.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un diagnóstico de diabetes en comparación con el 24.0% de los casos con microsatélite estable. El 40.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó uso de aspirinas al menos tres veces por semana en comparación con el 10.7% de los casos con microsatélite estable. Los casos con inestabilidad de microsatélite no reportaron uso de anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces por semana, sin embargo, el 6.8% de los casos con microsatélite estable reportaron uso de anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces por semana. Ninguna de estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p>0.05).

Tabla 4.1.3 Comparación de las Características Clínicas de los Casos de Inestabilidad de Microsatélite y los Casos de Microsatélite Estable

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**Valor de p***
Diabetes mellitus tipo 2			
Sí	2 (50.0)	18 (24.0)	
No	2 (50.0)	57 (76.0)	0.26
Total	4 (100.0)	75 (100.0)	
Uso de aspirina al menos tres veces a la semana			
Sí	2 (40.0)	8 (10.7)	0.12
No	3 (60.0)	67 (89.3)	
Total	5 (100.0)	75 (100.0)	

Uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces a la semana			
Sí	0 (0.0)	5 (6.8)	p>0.99
No	5 (100.0)	68 (93.2)	
Total	5 (100.0)	73 (100.0)	

*Prueba exacta de Fisher

La Tabla 4.1.4 presenta la comparación de las características alimentarias de los casos con inestabilidad de microsatélite y casos con microsatélite estable. El 60% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de vegetales de hoja verde oscura de menos de una vez a la semana en comparación a un 53.8% de los casos con microsatélite estable. El 60.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de brécol, coliflor y repollo de menos de una vez a la semana en comparación al 55.8% de los casos con microsatélite estable. El 20.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de zanahorias de menos de una vez a la semana en comparación al 43.1% de los casos con microsatélite estable. El 20.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de otros vegetales (maíz, habichuelas tiernas, tomates) de menos de una vez a la semana en comparación al 16.9% de los casos con microsatélite estable. El 40.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de frutas o jugos cítricos de menos de una vez a la semana en comparación al 25.6% de los casos con microsatélite estable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) en el consumo de vegetales de hoja

verde oscura, brécol, coliflor y repollo, zanahorias, otros vegetales y frutas o jugos cítricos en los casos con inestabilidad de microsatélite y casos con microsatélite estable.

Tabla 4.1.4 Comparación de las características alimentarias de los casos de inestabilidad de microsatélite y los casos de microsatélite estable

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**Valor de p***
Vegetales de hoja verde oscura (espinaca, lechuga romana)			
Menos de una vez a la semana	3 (60.0)	42 (53.8)	0.84
Una vez a la semana	0 (0.0)	14 (17.9)	
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	22 (28.2)	
Total	5 (100.0)	78 (100.0)	
Brécol, coliflor y repollo			
Menos de una vez a la semana	3 (60.0)	43 (55.8)	
Una vez a la semana	0 (0.0)	8 (10.4)	p>0.99
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	26 (33.8)	
Total	5 (100.0)	77 (100.0)	
Zanahorias			
Menos de una vez a la semana	1 (20.0)	31 (43.1)	
Una vez a la semana	0 (0.0)	17 (23.6)	0.19
Más de una vez a la semana	4 (80.0)	24 (33.3)	
Total	5 (100.0)	72 (100.0)	

Otros vegetales (maíz, habichuelas tiernas, tomates)			
Menos de una vez a la semana	1 (20.0)	13 (16.9)	p>0.99
Una vez a la semana	0 (0.0)	13 (16.9)	
Más de una vez a la semana	4 (80.0)	51 (66.2)	
Total	5 (100.0)	77 (100.0)	
Frutas o jugos cítricos (china, toronja)			
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	20 (25.6)	
Una a seis veces a la semana	1(20.0)	31 (39.7)	0.62
Siete o más veces a la semana	2 (40.0)	27 (34.6)	
Total	5 (100.0)	78 (100.0)	

*Extensión de la prueba exacta de Fisher

El 40% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de frutas de menos de una vez a la semana en comparación a un 16.9% de los casos con microsatélite estable. El 50.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de productos lácteos bajos en grasa de menos de una vez a la semana en comparación al 39.4% de los casos con microsatélite estable. El 40.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de carnes de menos de una vez a la semana en comparación al 14.1% de los casos con microsatélite estable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) en el consumo de otras frutas, productos lácteos, productos lácteos bajos en grasa y carnes cuando se

compararon los casos con inestabilidad de microsatélite con los casos con microsatélite estable.

Tabla 4.1.4 Comparación de las Características Alimentarias de los Casos de Inestabilidad de Microsatélite y los Casos de Microsatélite Estable (Cont.)

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**Valor de p***
Otras frutas (manzana, pera, guineo, uvas, melón)			
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	13 (16.9)	
Una vez a la semana	0 (0.0)	15 (19.5)	
Dos a seis veces a la semana	2 (40.0)	27 (35.1)	0.58
Siete o más veces a la semana	1 (20.0)	22 (28.6)	
Total	5 (100.0)	77 (100.0)	
Productos lácteos (leche, queso, mantequilla, mantecado)			
Menos de una vez a la semana	0 (0.0)	14 (18.2)	
Una a seis veces a la semana	2 (40.0)	22 (28.6)	0.84
Siete o más veces a la semana	3 (60.0)	41 (53.2)	
Total	5 (100.0)	77 (100.0)	

Productos lácteos bajos en grasa (leche, yogurt)			
Menos de una vez a la semana	2 (50.0)	28 (39.4)	
Una a seis veces a la semana	0 (0.0)	9 (12.7)	p>0.99
Siete o más veces a la semana	2 (50.0)	34 (47.9)	
Total	4 (100.0)	71 (100.0)	
Carnes (res, cerdo, cordero, pollo)			
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	11 (14.1)	
Una vez a la semana	0 (0.0)	14 (17.9)	0.27
Más de una vez a la semana	3 (60.0)	53 (67.9)	
Total	5 (100.0)	78 (100.0)	

*Extensión de la prueba exacta de Fisher

El 40% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de carnes procesadas de menos de una vez a la semana en comparación a un 43.2% de los casos con microsatélite estable. El 80.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de mariscos y pescados hervidos y enlatados de menos de una vez a la semana en comparación al 56.0% de los casos con microsatélite estable. El 20.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de alimentos fritos de menos de una vez a la semana en comparación al 39.2% de los casos con microsatélite estable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) en el consumo de carnes procesadas, mariscos y pescados hervidos o enlatados y alimentos fritos cuando se compararon los casos con inestabilidad de microsatélite con los casos con microsatélite estable.

Tabla 4.1.4 Comparación de las Características Alimentarias de los Casos de Inestabilidad de Microsatélite y los Casos de Microsatélite Estable (Cont.)

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**Valor de p***
Carnes procesadas (salchicha, salami, *hot dog*, tocineta)			
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	32 (43.2)	0.73
Una vez a la semana	1 (20.0)	22 (29.7)	
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	20 (27.0)	
Total	5 (100.0)	74 (100.0)	
Mariscos y pescados hervidos o enlatados			
Menos de una vez a la semana	4 (80.0)	42 (56.0)	
Una vez a la semana	1 (20.0)	16 (21.3)	0.82
Más de una vez a la semana	0 (0.0)	17 (22.7)	
Total	5 (100.0)	75 (100.0)	
Alimentos fritos			
Menos de una vez a la semana	1 (20.0)	31 (39.2)	
Una vez a la semana	2 (40.0)	19 (24.1)	
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	29 (36.7)	0.63
Total	5 (100.0)	79 (100.0)	

*Extensión de la prueba exacta de Fisher

La Tabla 4.1.5 presenta la comparación de los estilos de vida de los casos con inestabilidad de microsatélite y casos con microsatélite estable. El 20.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite tenía un índice de masa

corporal igual o mayor a 30 kg/m^2 en comparación con el 28.2% de los casos con microsatélite estable. El 40.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un consumo semanal de alcohol de siete bebidas o más en comparación con el 30.8% de los casos con microsatélite estable. El 40.0% de los casos con inestabilidad de microsatélite reportó un uso igual o mayor a 100 cigarrillos durante su vida en comparación al 34.6% de los casos con microsatélite estable. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p>0.05) por consumo de alcohol, fumar y obesidad en la comparación de los casos con inestabilidad de microsatélite y casos con microsatélite estable.

Tabla 4.1.5 Comparación de los Estilos de Vida de los Casos de Inestabilidad de Microsatélite y los Casos de Microsatélite Estable (Cont.)

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**Valor de p**
Obesidad (kg/m^2)			
< 30.0	4 (80.0)	56 (71.8)	
≥ 30.0	1 (20.0)	22 (28.2)	p>0.99*
Total	5 (100.0)	78 (100.0)	
Uso de alcohol			
≤ 1 bebida a la semana	3 (60.0)	44 (56.4)	
2-6 bebidas a la semana	0 (0.0)	10 (12.8)	0.78†
≥ 7 bebidas a la semana	2 (40.0)	24 (30.8)	
Total	5 (100.0)	78 (100.0)	

Fumar (durante su vida) < 100 cigarrillos ≥ 100 cigarrillos Total	 3 (60.0) 2 (40.0) 5 (100.0)	 51 (65.4) 27 (34.6) 78 (100.0)	 p>0.99*

*Prueba exacta de Fisher
†Extensión de la prueba exacta de Fisher

4.2 Análisis bivariado

La magnitud de la asociación entre características sociodemográficas e inestabilidad de microsatélite se presenta en la Tabla 4.2.1. La posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en los hombres es 1.39 (IC 95%: 0.20-12.18) veces en comparación a las mujeres; esta asociación no fue estadísticamente significativa. Las personas menores de 60 años tienen 79% (IC 95%: 0.01-1.78) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas de 60 años o más; esta asociación no fue estadísticamente significativa.

Tabla 4.2.1 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Características Sociodemográficas

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**OR**	**IC 95%***
Sexo Masculino Femenino Total	 3 (60.0) 2 (40.0) 5 (100.0)	 41 (51.9) 38 (48.1) 79 (100.0)	1.39	0.20-12.18

Edad mediana al momento del diagnóstico (años)				
< 60	1 (20.0)	43 (54.4)	0.21	0.01-1.78
≥ 60	4 (80.0)	36 (45.6)		
Total	5 (100.0)	79 (100.0)		
Educación (años)				
< 12	2 (40.0)	32 (40.5)	0.98	0.11-6.93
≥ 12	3 (60.0)	47 (59.5)		
Total	5 (100.0)	79 (100.0)		
Seguro médico				
Público	0 (0.0)	27 (34.6)		
Privado	4 (100.0)	51 (65.4)	-	-
Total	4 (100.0)	78 (100.0)		
Estado civil				
No casado	0 (0.0)	32 (40.5)		
Casado	5 (100.0)	47 (59.5)	-	-
Total	5 (100.0)	79 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

La magnitud de la asociación entre las variables clínicas e inestabilidad de microsatélite se presenta en la Tabla 4.2.2. Las personas con un diagnóstico de diabetes tienen 3.17 (IC 95%: 0.31-31.68) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que no tienen diabetes. Las personas que usan aspirinas al menos tres veces a la semana tienen 5.58 (IC 95%: 0.57-41.61) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que no usan aspirinas al menos tres veces por semana. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4.2.2 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Características Clínicas

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**OR**	**IC 95%***
Diabetes mellitus tipo 2				
Sí	2 (50.0)	18 (24.0)	3.17	0.31-31.68
No	2 (50.0)	57 (76.0)		
Total	4 (100.0)	75 (100.0)		
Uso de aspirina al menos tres veces a la semana				
Sí	2 (40.0)	8 (10.7)	5.58	0.57-41.61
No	3 (60.0)	67 (89.3)		
Total	5 (100.0)	75 (100.0)		
Uso de anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces a la semana				
Sí	0 (0.0)	5 (6.8)		
No	5 (100.0)	68 (93.2)		
Total	5 (100.0)	73 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

La magnitud de la asociación entre las características alimentarias e inestabilidad de microsatélite se presenta en la Tabla 4.2.3. Las personas con un consumo semanal de vegetales de hoja verde oscura de más de una vez a la semana tienen 21% (IC 95%: 0.11-7.05) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en

comparación con las personas con un consumo menor de vegetales de hoja verde oscura. Las personas con un consumo semanal de brécol, coliflor y repollo de más de una vez a la semana tienen 9% (IC 95%: 0.13-8.06) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que tienen un consumo menor de brécol, coliflor y repollo. Las personas con un consumo semanal de zanahorias de más de una vez a la semana tienen 81% (IC 95%: 0.01-1.70) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de zanahorias. Las personas con un consumo semanal de otros vegetales de más de una vez a la semana tienen 2% (IC 95%: 0.04-8.60) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de otros vegetales. Las personas con un consumo semanal de frutas o jugos cítricos de siete o más veces a la semana tienen 1.35 (IC 95%: 0.13-13.82) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de frutas o jugos cítricos. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4.2.3 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Características Alimentarias

Características	Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)	Casos con microsatélite estable (n=79)	OR	IC 95%*
Vegetales de hoja verde oscura (espinaca, lechuga romana)				
Menos de una vez a la semana	3 (60.0)	42 (53.8)	1.00	-
Una vez a la semana	0 (0.0)	14 (17.9)	-	-
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	22 (28.2)	0.79	0.11-7.05
Total	5 (100.0)	78 (100.0)		
Brécol, coliflor y repollo				
Menos de una vez a la semana	3 (60.0)	43 (55.8)	1.00	-
Una vez a la semana	0 (0.0)	8 (10.4)	-	-
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	26 (33.8)	0.91	0.13-8.06
Total	5 (100.0)	77 (100.0)		
Zanahorias				
Menos de una vez a la semana	1 (20.0)	31 (43.1)	1.00	-
Una vez a la semana	0 (0.0)	17 (23.6)	-	-
Más de una vez a la semana	4 (80.0)	24 (33.3)	0.19	0.01-1.70
Total	5 (100.0)	72 (100.0)		
Otros vegetales (maíz, habichuelas tiernas, tomates)				
Menos de una vez a la semana	1 (20.0)	13 (16.9)	1.00	-
Una vez a la semana	0 (0.0)	13 (16.9)	-	-
Más de una vez a la semana	4 (80.0)	51 (66.2)	0.98	0.04-8.60
Total	5 (100.0)	77 (100.0)		

Frutas o jugos cítricos (china, toronja)				
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	20 (25.6)	1.00	-
Una a seis veces a la semana	1(20.0)	31 (39.7)	3.10	0.22-94.15
Siete o más veces a la semana	2 (40.0)	27 (34.6)	1.35	0.13-13.82
Total	5 (100.0)	78 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

Las personas con un consumo semanal de otras frutas de siete o más veces a la semana tienen 3.38 (IC 95%: 0.23-103.99) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de otras frutas. Las personas con un consumo semanal de productos lácteos bajos en grasa de siete o más veces a la semana tienen 21% (IC 95%: 0.12-12.25) mayor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que tienen un consumo menor de productos lácteos bajos en grasa. Las personas con un consumo semanal de carnes de más de una vez a la semana tienen 3.21 (IC 95%: 0.34-23.52) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de carnes. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4.2.3 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Características Alimentarias (Cont.)

Características	Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)	Casos con microsatélite estable (n=79)	OR	IC 95%*
Otras frutas (manzana, pera, guineo, uvas, melón)				
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	13 (16.9)	1.00	-
Una vez a la semana	0 (0.0)	15 (19.5)	-	-
Dos a seis veces a la semana	2 (40.0)	27 (35.1)	2.08	0.19-21.46
Siete o más veces a la semana	1 (20.0)	22 (28.6)	3.38	0.23-103.99
Total	5 (100.0)	77 (100.0)		
Productos lácteos (leche, queso, mantequilla, mantecado)				
Menos de una vez a la semana	0 (0.0)	14 (18.2)	-	-
Una a seis veces a la semana	2 (40.0)	22 (28.6)	1.00	-
Siete o más veces a la semana	3 (60.0)	41 (53.2)	1.24	0.14-8.91
Total	5 (100.0)	77 (100.0)		
Productos lácteos bajos en grasa (leche, yogurt)				
Menos de una vez a la semana	2 (50.0)	28 (39.4)	1.00	-
Una a seis veces a la semana	0 (0.0)	9 (12.7)	-	-
Siete o más veces a la semana	2 (50.0)	34 (47.9)	1.21	0.12-12.25
Total	4 (100.0)	71 (100.0)		

Carnes (res, cerdo, cordero, pollo)				
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	11 (14.1)	1.00	-
Una vez a la semana	0 (0.0)	14 (17.9)	-	-
Más de una vez a la semana	3 (60.0)	53 (67.9)	3.21	0.34-23.52
Total	5 (100.0)	78 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

Las personas con un consumo semanal de carnes procesadas de más de una vez a la semana tienen 37% (IC 95%: 0.06-6.46) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de carnes procesadas. Las personas con un consumo semanal de alimentos fritos de más de una vez a la semana tienen 53% (IC 95%: 0.02-6.50) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de alimentos fritos. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4.2.3 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Características Alimentarias (Cont.)

Características	Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)	Casos con microsatélite estable (n=79)	OR	IC 95%*
Carnes procesadas (salchicha, salami, *hot dog*, tocineta)				
Menos de una vez a la semana	2 (40.0)	32 (43.2)	1.00	-
Una vez a la semana	1 (20.0)	22 (29.7)	1.38	0.10-42.30
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	20 (27.0)	0.63	0.06-6.46
Total	5 (100.0)	74 (100.0)		
Mariscos y pescados hervidos y enlatados				
Menos de una vez a la semana	4 (80.0)	42 (56.0)	1.00	-
Una vez a la semana	1 (20.0)	16 (21.3)	1.52	0.17-39.94
Más de una vez a la semana	0 (0.0)	17 (22.7)	-	-
Total	5 (100.0)	75 (100.0)		
Alimentos fritos				
Menos de una vez a la semana	1 (20.0)	31 (39.2)	1.00	-
Una vez a la semana	2 (40.0)	19 (24.1)	0.31	0.01-4.36
Más de una vez a la semana	2 (40.0)	29 (36.7)	0.47	0.02-6.50
Total	5 (100.0)	79 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

La magnitud de la asociación entre los estilos de vida e inestabilidad de microsatélite se presenta en la Tabla 4.2.4. Las personas con un índice de masa corporal menor de 30 kg/m^2 tienen 57% (IC 95%: 0.18-40.56) mayor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad

de microsatélite en comparación con las personas con un índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o más. Las personas que durante su vida fumaron menos de 100 cigarrillos tienen 21% (IC 95%: 0.11-7.04) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que durante su vida fumaron 100 cigarrillos o más. Estas asociaciones no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 4.2.4 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Estilos de Vida

Características	**Casos con inestabilidad de microsatélite (n=5)**	**Casos con microsatélite estable (n=79)**	**OR**	**IC 95%***
Obesidad (kg/m^2)				
< 30.0	4 (80.0)	56 (71.8)	1.57	0.18-40.56
≥ 30.0	1 (20.0)	22 (28.2)		
Total	5 (100.0)	78 (100.0)		
Uso de alcohol				
≤ 1 bebida a la semana	3 (60.0)	44 (56.4)	1.00	-
2 a 6 bebidas a la semana	0 (0.0)	10 (12.8)	-	-
≥ 7 bebidas a la semana	2 (40.0)	24 (30.8)	0.82	0.11-7.30
Total	5 (100.0)	78 (100.0)		
Fumar (durante su vida)				
<100 cigarrillos	3 (60.0)	51 (65.4)	0.79	0.11-7.04
≥100 cigarrillos	2 (40.0)	27 (34.6)		
Total	5 (100.0)	78 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

4.3 Análisis entre patrón dietético prudente e inestabilidad de microsatélite

Aquellas personas con una dieta prudente tuvieron 14% menor posibilidad de tener inestabilidad de microsatélite después de ajustar por edad y género usando regresión múltiple logística. Debido al pequeño tamaño de muestra, no se logró explorar en otras variables la presencia de interacción y/o confusión con otras variables usando análisis estratificado o con regresión múltiple logística.

Tabla 4.3 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Patrón Dietético Prudente

Patrón de dieta (percentil)	Inestabilidad de microsatélite	Microsatélite estable
≥ 0.75	1 (20.0)	17 (21.5)
< 0.75	4 (80.0)	62 (78.5)

Patrón de dieta (percentil)	OR crudo IC 95%	OR ajustado por las variables género y edad IC 95%
≥ 0.75 < 0.75	0.91 (0.03-7.83)*	0.86 (0.09-8.50)

*Método exacto Mid-P

4.4 Análisis entre patrón dietético no prudente e inestabilidad de microsatélite

Aquellas personas con una dieta no prudente tuvieron 16% más posibilidad de tener inestabilidad de microsatélite después de ajustar por edad y género usando regresión múltiple logística. Debido al pequeño tamaño de muestra, no se logró explorar en otras variables la presencia de interacción y/o

confusión con otras variables usando análisis estratificado o con regresión múltiple logística.

Tabla 4.4 Asociación Entre Inestabilidad de Microsatélite y Patrón Dietético No Prudente

Patrón de dieta (percentil)	Inestabilidad de microsatélite	Microsatélite estable
< 0.75	4 (80.0)	62 (78.5)
≥ 0.75	1 (20.0)	17 (21.5)

Patrón de dieta (percentil)	OR crudo IC 95%	OR ajustado por las variables género y edad IC 95%
< 0.75 ≥ 0.75	1.10 (0.13-28.66)*	1.16 (0.12-11.46)

*Método exacto Mid-P

4.5 Análisis POST HOC

Hipótesis para posibles estudios futuros sobre la relación entre inestabilidad de microsatélite y localización.

La Tabla 4.5.1 presenta las características de los casos de neoplasia colorrectal de acuerdo a la localización. El 71.6% de los casos mostró neoplasia en el colon distal y/o recto, representando la localización con mayor frecuencia. El 95.7% de los casos en el colon proximal presentó el tipo histológico adenocarcinoma y/o carcinoma intramucosal en comparación al 98.3% de los casos en el colon distal y/o recto. El 44.4% de los casos de cáncer en el colon proximal tenía cáncer en etapa III y/o IV en comparación al 54.8% de los casos de cáncer en el colon distal y/o recto; esta diferencia no

fue estadísticamente significativa. El 17.4% de los casos en el colon proximal reportaron inestabilidad de microsatélite en comparación con el 1.7% de los casos en el colon distal y/o recto; esta asociación fue estadísticamente significativa (p=0.02).

Tabla 4.5.1 Características de los Casos de Neoplasia Colorrectal de Acuerdo a la Localización (n=81)

Características	**Casos colon proximal (n=23)**	**Casos colon distal/recto (n=58)**	**OR IC 95%**	**Valor de p**
Tipo histológico				
Adenomas	1 (4.3)	1 (1.7)	2.59 (0.06-102.66)*	0.49†
Adenocarcinoma/carcinoma intramucosal	22 (95.7)	57 (98.3)		
Total	23 (100.0)	58 (100.0)		
Inestabilidad de microsatélite				
Sí	4 (17.4)	1(1.7)	12.00 (1.36-301.36)*	0.02†
No	19 (82.6)	57 (98.3)		
Total	23 (100.0)	58 (100.0)		
Diferenciación del tejido				
Bien/Moderadamente diferenciado	16 (88.9)	40 (88.9)	1.00 (0.18-8.10)*	p>0.99†
Pobremente/ No diferenciado	2 (11.1)	5 (11.1)		
Total	18 (100.0)	45 (100.0)		
Etapa del tumor				
In situ	0 (0.0)	3 (7.1)	-	
I/II	10 (55.6)	16 (38.1)	1.80 (0.58-5.55)	0.31
III/IV	8 (44.4)	23 (54.8)		
Total	18 (100.0)	42 (100.0)		

Historial familiar de cáncer Sí No Total	 18 (94.7) 1 (5.3) 19 (100.0)	 44 (84.6) 8 (15.4) 52 (100.0)	3.27 (0.47-77.02)*	0.43†
Historial familiar de cáncer colorrectal Sí No Total	 6 (31.6) 13 (68.4) 19 (100.0)	 15 (29.4) 36 (70.6) 51 (100.0)	1.11 (0.35-3.46)	0.86

*Método exacto de Mid-P
†Prueba exacta de Fisher

La Tabla 4.5.2 presenta la magnitud de asociación entre las características clínicas y/o sociodemográficas y la localización de la neoplasia. Las personas con diabetes tienen 3.00 (IC 95%: 1.01-8.90) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia en el colon proximal en comparación con las personas con neoplasia en el colon distal y/o recto; esta asociación fue estadísticamente significativa. Las personas con uso de aspirinas al menos tres veces a la semana tienen 2.72 (IC 95%: 0.65-11.11) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia en el colon proximal en comparación con las personas con neoplasia en el colon distal y/o recto; esta asociación no fue estadísticamente significativa. Las personas con uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces a la semana tienen 5.20 (IC 95%: 0.37-156.00) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia en el colon proximal en comparación con las personas con neoplasia en el colon distal y/o recto; esta asociación no fue estadísticamente significativa.

Tabla 4.5.2 Comparación de las Características Clínicas de los Casos de Neoplasia en el Colon Proximal y los Casos de Neoplasia en el Colon Distal y/o Recto

Características	Casos colon proximal (n=23)	Casos colon distal/recto (n=58)	OR	IC 95%
Sexo				
Masculino	12 (52.2)	29 (50.0)	1.09	0.4-2.9
Femenino	11 (47.8)	29 (50.0)		
Total	23 (100.0)	58 (100.0)		
Edad mediana al momento del diagnóstico (años)				
< 60	12 (52.2)	30 (51.7)	1.02	0.4-2.7
≥ 60	11 (47.8)	28 (48.3)		
Total	23 (100.0)	58 (100.0)		
Diabetes mellitus tipo 2				
Sí	9 (42.9)	11 (20.0)	3.00	1.01-8.90
No	12 (57.1)	44 (80.0)		
Total	21 (100.0)	55 (100.0)		
Uso de aspirina al menos tres veces a la semana				
Sí	5 (21.7)	5 (9.3)		
No	18 (78.3)	49 (90.7)	2.72	0.7-11.1*
Total	23 (100.0)	54 (100.0)		
Uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales al menos tres veces a la semana				
Sí	2 (9.1)	1 (1.9)	5.20	0.4-156.0*
No	20 (90.9)	52 (98.1)		
Total	22 (100.0)	53 (100.0)		

*Método exacto Mid-P

Capítulo V. Conclusiones, limitaciones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

El presente estudio se realizó para determinar el fenotipo clínico-patológico de los pacientes hispanos con neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite. La prevalencia de inestabilidad de microsatélite fue de 6%. El 80% de los casos con neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite tenían una mediana de 60 años de edad, el 60% de los casos eran hombres y el 60% de los casos tenían historial familiar de cáncer colorrectal. Estos tumores mostraron ser en su mayoría adenocarcinomas (80%), pobremente diferenciados (25%) y localizados en el lado proximal del colon (80%). Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre inestabilidad de microsatélite y colon proximal (p=0.02). Estas características clínico-patológicas son similares a las observadas en estudios previos realizados fuera de Puerto Rico. Sin embargo, se observó una prevalencia menor a lo informada en dichos estudios previos. En esos estudios la prevalencia de inestabilidad de microsatélite en casos esporádicos fluctúa entre un 10% a 15%. Así también, hubo diferencias en la distribución por edad y género.

Por ejemplo, Satia y colegas (2005) realizaron un estudio de casos y controles con base poblacional en Carolina del Norte, Estados Unidos donde encontraron resultados muy similares al presente estudio. Dicho estudio evaluó 486 casos de cáncer de colon y 1,048 controles. El 10.1% (49/486) de los tumores de cáncer colorrectal mostró inestabilidad de microsatélite elevada

mientras que en el presente estudio fue de 6%. En los tumores con inestabilidad de microsatélite elevada se observó que el 59% eran mujeres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 65.9 ± 10.9 años y el 78.0% de las lesiones estaban localizadas en el lado proximal del colon, mientras que en el presente se observó que el 40% eran mujeres, la mediana de edad fue 60 años y el 80% de los tumores estaban localizados en el lado proximal del colon. Sin embargo, estas diferencias de menor magnitud pudieran deberse a error muestral dado que el presente estudio tiene un tamaño de muestra muy pequeño.

Hubner y colegas (2007) realizaron un estudio donde se evaluó la asociación entre polimorfismos de genes que codifican para enzimas envueltas en el metabolismo de folato e inestabilidad de microsatélite en pacientes con cáncer colorrectal. Se llevó a cabo el estudio en 1,685 casos de cáncer colorrectal y 2,692 controles.

Hubner y colegas (2007) observaron asociaciones entre historial familiar de cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (OR=1.84; IC 95%: 1.18-2.79); localización proximal del cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (OR=9.04; IC 95%: 6.14-13.51); diferenciación pobre e inestabilidad de microsatélite (OR=3.32; IC 95%: 2.41-4.93) e histología mucinosa e inestabilidad de microsatélite (OR=2.85; IC 95%: 1.92-4.17). De igual manera el presente estudio observó asociaciones entre historial familiar de cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (OR=3.87; IC 95%: 0.53-

33.95) y entre localización proximal de la neoplasia colorrectal e inestabilidad de microsatélite (OR=12.0; IC 95%: 1.36-301.36).

Gupta y colegas (2010) realizaron un estudio donde se evaluó la prevalencia de inestabilidad de microsatélite y las manifestaciones clínicas relacionadas con inestabilidad de microsatélite en 111 hispanos en el *Parkland Memorial Hospital* en Texas. El 9.9% (11/111) de los tumores de cáncer colorrectal mostró inestabilidad de microsatélite. En los tumores con inestabilidad de microsatélite se observó que el 72.7% eran hombres, el 63.6% tenían menos de 50 años y el 63.6% de las lesiones estaban localizadas en el lado derecho del colon. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre localización (lado derecho del colon) e inestabilidad de microsatélite (OR=5.54; IC 95%: 1.26-27.6).

En dicho estudio se observó que en los tumores con inestabilidad de microsatélite todos los casos (11) mostraron pruebas anormales de inmunohistoquímica para las proteínas del *Mistmatch Repair System*. Diez de los 11 casos con inestabilidad de microsatélite podrían ser sospechosos para el Síndrome de Lynch.

Sylvester y colegas (2012) realizaron un estudio donde se evaluó la prevalencia de inestabilidad de microsatélite y las manifestaciones clínicas y genéticas relacionadas con cáncer colorrectal. El 15% de los Afroamericanos y el 13% de los Caucásicos mostraron inestabilidad de microsatélite elevada. En los pacientes Afroamericanos con inestabilidad de microsatélite elevada se observó que el 59.0% eran mujeres, la edad promedio al momento del

diagnóstico fue de 66.0 ± 14.6 años, el 24% de las lesiones eran pobremente diferenciadas y el 76.0% de las lesiones estaban localizadas en el colon proximal.

En los pacientes Caucásicos con inestabilidad de microsatélite elevada se observó que el 59.0% eran mujeres, la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 67.1 ± 17.3 años, el 32% de las lesiones eran pobremente diferenciadas y el 77.0% de las lesiones estaban localizadas en el colon proximal. No se observó asociaciones estadísticamente significativas entre inestabilidad de microsatélite elevada y diferencias de acuerdo al grupo étnico.

El presente estudio evaluó la asociación entre patrón dietético prudente e inestabilidad de microsatélite en pacientes con neoplasia colorrectal. Se observó que las personas con patrón dietético prudente tienen 14% (IC 95%: 0.09-8.50) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas sin este patrón dietético ajustando por las variables sexo y edad. Sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

A pesar de que debido al pequeño tamaño de muestra, los resultados no fueron estadísticamente significativos se encontró que las personas con un consumo de vegetales de hoja verde oscura de más de una vez a la semana tienen 21% (IC 95%: 0.11-7.05) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de vegetales de hoja verde oscura. Las personas con un consumo de brécol, coliflor y repollo de más de una vez a la

semana tienen 9% (IC 95%: 0.13-8.06) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que tienen un consumo menor de brécol, coliflor y repollo. Las personas con un consumo de zanahorias más de una vez a la semana tienen 81% (IC 95%: 0.01-1.70) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de zanahorias. Las personas con un consumo de carnes de más de una vez a la semana tienen 3.21 (IC 95%: 0.34-23.52) veces la posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un consumo menor de carnes.

También se encontró que las personas con un índice de masa corporal menor de 30 kg/m^2 tienen 57% (IC 95%: 0.18-40.56) mayor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas con un índice de masa corporal de 30 kg/m^2 o más. Por otro lado, las personas que durante su vida fumaron menos de 100 cigarrillos tienen 21% (IC 95%: 0.11-7.04) menor posibilidad de tener un diagnóstico de neoplasia colorrectal con inestabilidad de microsatélite en comparación con las personas que durante su vida fumaron 100 cigarrillos o más.

Slattery y colegas (2001) realizaron un estudio de casos y controles con base poblacional donde se evaluó la asociación entre nutrientes obtenidos de

la dieta e inestabilidad de microsatélite en 1,510 casos de cáncer de colon y 2,410 controles del *Kaiser Permanente Medical Care Program*.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre energía e inestabilidad de microsatélite positiva (OR_{Q2vsQ1}=1.3; IC 95%: 0.9-1.9; OR_{Q3vsQ1}=2.4; IC 95%: 1.4-4.2) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, ingesta de energía, índice de masa corporal, actividad física, calcio dietario y fibra dietaria. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre energía y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 1.0-1.5; OR_{Q3vsQ1}=1.9; IC 95%: 1.4-2.6) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre colesterol y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.1; IC 95%: 0.9-1.3; OR_{Q3vsQ1}=1.4; IC 95%: 1.1-1.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre folato y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.1; IC 95%: 0.9-1.3; OR_{Q3vsQ1}=1.3; IC 95%: 1.1-1.7) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre vegetales y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.3; IC 95%: 1.1-1.6; OR_{Q3vsQ1}=1.5; IC 95%: 1.2-1.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre productos lácteos bajos en

grasa y microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=1.2; IC 95%: 1.0-1.4; OR_{Q3vsQ1}=1.4; IC 95%: 1.2-1.8) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Wu y colegas (2001) evaluaron la asociación entre aminas heterocíclicas dietarias (aminas obtenidas a través de los métodos de cocción de la carne) e inestabilidad de microsatélite en 276 casos de cáncer de colon en la ciudad de Los Angeles, California.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre preferencia de carne roja bien cocida e inestabilidad de microsatélite (OR=3.03; IC 95%: 1.06-8.63) ajustando por las variables edad, grupo étnico/raza, género, fumar y consumo de carnes rojas.

Diergaarde y colegas (2003) realizaron un estudio de casos y controles con base poblacional donde se evaluó la asociación entre factores dietarios y cáncer de colon, inestabilidad de microsatélite, expresión de *hMLH1* y *hMLH1* hipermetilado en una población de los Países Bajos (184 casos esporádicos de cáncer de colon y 259 controles).

Se encontró una asociación protectiva entre vegetales y cáncer de colon (OR_{Q2vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.4-1.0; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.2-0.6) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, índice de masa corporal, ingesta de energía total, alcohol y fumar cigarrillos. Se observaron asociaciones protectivas entre vegetales e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.7; IC 95%: 0.4-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.2-0.7) y entre vegetales e inestabilidad de

microsatélite elevada (OR_{Q2vsQ1}=0.5; IC 95%: 0.2-1.2; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.1-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Satia y colegas (2005) realizaron un estudio de casos y controles con base poblacional en Carolina del Norte, Estados Unidos. En este estudio se evaluó la asociación entre factores dietarios (energía total, macronutrientes, micronutrientes y grupos de alimentos) e inestabilidad de microsatélite en 486 casos de cáncer de colon y 1,048 controles.

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre betacaroteno e inestabilidad de microsatélite elevada (OR_{Q2vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.3-1.2; OR_{Q3vsQ1}=0.4; IC 95%: 0.2-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables edad, sexo, energía total, raza/grupo étnico, *offset term* y dieta. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre vegetales amarillos y verdes oscuros e inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR_{Q2vsQ1}=0.9; IC 95%: 0.7-1.1; OR_{Q3vsQ1}=0.6; IC 95%: 0.4-0.9) cuando se compara el mayor con el menor de los tertiles ajustando por las variables descritas anteriormente.

Chia y colegas (2006) realizaron un estudio de casos y controles con base poblacional donde se evaluó las asociaciones entre fumar y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite y uso regular de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite. La población de estudio consistió de 1,792 casos incidentes de

cáncer colorrectal y 1,501 controles del *Seattle Colorectal Cancer Family Registry*.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar y cáncer colorrectal en los participantes con inestabilidad de microsatélite elevada (OR=2.0; IC 95%: 1.5-2.8) ajustando por las variables edad, sexo, uso de terapia hormonal, índice de masa corporal, historial familiar e historial de cernimiento. También se observó una asociación estadísticamente significativa entre fumar y cáncer colorrectal en los participantes con inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR=1.3; IC 95%: 1.1-1.5) ajustando por las variables descritas anteriormente. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre uso actual de medicamentos anti-inflamatorios no esteroidales y cáncer colorrectal en los participantes con inestabilidad de microsatélite baja/microsatélite estable (OR=0.7; IC 95%: 0.6-0.9) ajustando por las variables descritas anteriormente.

5.2 Limitaciones del estudio

El alto costo de las pruebas de laboratorio además del limitado tiempo para ejecutar la investigación son las principales limitaciones del estudio. Como consecuencia de estas limitaciones el poder estadístico ha sido insuficiente. Esa pudo ser la razón por la cual la mayoría de las asociaciones no fueron signficativas y no tuvieron una precisión aceptable como se puede observar en el gran tamaño de los intervalos de confianza. Por lo tanto, el rol

de azar no puede ser eliminado, reduciendo la precisión de las estimaciones de los ORs.

Este es un estudio piloto en el cual la asociación entre inestabilidad de microsatélite y patrón dietético se ajustó por sexo y edad. De acuerdo con Hosmer y Lemeshow (1989), cuando la naturaleza de los resultados es inestable, en este caso un tamaño de muestra pequeño en el análisis multivariado, se pudiera seleccionar un subconjunto de variables basado en los resultados del análisis univariado y refinar la definición de científicamente relevante. Por otro lado, Rosner (2006) explica que los estudios pilotos podrían estar exentos del cálculo de poder. Esto dado la naturaleza de estos estudios y su mérito en recopilar datos preliminares.

Este ejercicio didáctico y analítico permitió conocer asociaciones y el potencial fenotipo de la inestabilidad de microsatélite en hispanos. De esta manera se obtuvieron datos preliminares importantes y necesarios para comenzar el próximo paso el cual consiste en desarrollar una propuesta con un tamaño de muestra suficiente. Esta propuesta con el tamaño de muestra suficiente necesitaría ser auspiciada por fondos externos debido a los altos costos que conlleva un reclutamiento de pacientes y realizar pruebas moleculares a los mismos. Esta propuesta translacional se enviaría al Instituto Nacional del Cáncer ya que las prioridades actuales en el área de cáncer incluyen evaluar las asociaciones entre la dieta, el ambiente y la epigenética del tumor.

Por otro lado, el sesgo de selección, el grupo de estudio son pacientes atendidos en el Centro Médico de Puerto Rico y por lo tanto la generalización de esta investigación es difícil precisar, dado los diferentes tipos de poblaciones que son atendidos en este Centro que no necesariamente representan a la población de Puerto Rico. Las inferencias solo podrían ser dirigidas a los pacientes de neoplasia colorrectal referidos a este Centro. Además, las asociaciones podrían estar sobreestimadas ya que por lo general los casos severos podrían representar casos altamente expuestos.

El sesgo de información podría estar presente ya que la información recopilada en el cuestionario sobre los factores de riesgo bajo estudio fue autoreportada y los cuestionarios que evalúan dieta tienen información limitada. Los participantes podrían no indicar las cantidades exactas del consumo de los alimentos. Por otro lado, los entrevistadores podrían cometer un sesgo de información no diferencial cuando están recopilando la información. Estos sesgos disminuyen la precisión de los datos recopilados aumentando el error aleatorio no diferencial. El error aleatorio produce una subestimación de las asociaciones reales.

Finalmente, no se conoce la temporalidad de la asociación entre el patrón dietético y la inestabilidad de microsatélite ya que todos los casos fueron reclutados cuando ya tenían el diagnóstico de neoplasia colorrectal, lo cual es una de las limitaciones de los estudios transversales.

5.3 Fortalezas del estudio

En este estudio piloto se obtuvieron resultados preliminares de las asociaciones y el potencial fenotipo de la inestabilidad de microsatélite en hispanos. También se realizó una revisión sistemática de la literatura científica relacionada a este fenómeno. Las fortalezas del estudio incluyen: informe de biopsia y/o cirugía colorrectal para documentar el diagnóstico médico de la neoplasia y las características clínico-patológicas. También se recopiló información clínica de los expedientes médicos de los participantes.

Las pruebas de inestabilidad de microsatélite fueron realizadas por laboratorios especializados en los Estados Unidos y la doctora Marcia Cruz Correa, gastroenteróloga oncóloga, especialista en cáncer colorrectal e investigadora principal del *Puerto Rico Clinical and Translational Research Consortium* supervisó los componentes clínicos y de ciencias básicas del proyecto.

Las entrevistas a los pacientes fueron realizadas por entrevistadores adiestrados y se utilizó un cuestionario muy completo que incluyó nueve secciones principales: historial personal de cáncer, historial familiar de primera y segunda línea de cáncer, medicamentos, dieta, consumo de alcohol y tabaco, actividad física, diabetes mellitus e historial reproductivo.

Los análisis estadísticos relacionados con la dieta fueron supervisados por la doctora Katherine Tucker (especialista en nutrición) y los demás análisis estadísticos fueron supervisados por los doctores Manuel Bayona, Carolina Álvarez y Luis Pericchi (expertos en bioestadística y epidemiología).

Se tomó en consideración el realizar o no análisis estadísticos Bayesianos y las estadísticas frecuentistas y no paramétricas.

Los resultados obtenidos en esta investigación podrían contribuir para complementar los programas de control de neoplasia colorrectal en Puerto Rico evitando o previniendo la inestabilidad de microsatélite objeto de este estudio. También los datos obtenidos en este estudio, podrían servir como base para un estudio epigenético y patrones dietéticos asociados con neoplasia colorrectal en los puertorriqueños. La meta a largo plazo es desarrollar un estudio donde se evalúen las asociaciones y los mecanismos entre factores dietéticos, estilos de vida y alteraciones genéticas en neoplasia colorrectal.

5.4 Recomendaciones

Si el patrón de dieta prudente es un factor protectivo para evitar la mutación estudiada se deben re-evaluar las prácticas de control para la neoplasia colorrectal. En un estudio realizado por Ribic y colegas (2003) se observó que los pacientes con cáncer colorrectal en etapa III, inestabilidad de microsatélite y tratamiento de quimioterapia (5-FU) tenían 42% (HR=1.42; IC 95%: 0.36-5.56) mayor riesgo de morir que los pacientes sin inestabilidad de microsatélite. En el estudio también se observó que los pacientes con cáncer colorrectal en etapa II, inestabilidad de microsatélite y tratamiento de quimioterapia tenían tres veces (HR=3.28; IC 95%: 0.86-12.48) el riesgo de morir que los pacientes sin inestabilidad de microsatélite. Sin embargo, dicho

estudio no alcanzó significancia estadística. Los aumentos en la mortalidad podrían estar relacionados a los efectos inmunosupresores de los tratamientos, lo cual podría contrarrestar el aumento de la inmunidad anti-tumoral observada en los pacientes con inestabilidad de microsatélite (Boland y Goel, 2010). Los agentes desmetilantes podrían ayudar a estos pacientes (Vilar y Gruber, 2010). Desmetilación en líneas celulares de colon indujo a la re-expresión de *MLH1* y *PMS2* y restableció la sensitividad a 5-FU (Arnold, Goel y Boland, 2003), sugiriendo que la desmetilación podría ser usada en conjunto con otros agentes terapeúticos para tratar la resistencia a dichos tratamientos en los pacientes con cáncer colorrectal e inestabilidad de microsatélite (Boland y Goel, 2010). Un agente natural podría ser la dieta ya que el folato está asociado en los procesos de metilación.

Dado los patrones observados en esta investigación que sugieren la existencia de factores protectores modificables y no modificables para evitar la inestabilidad de microsatélite, se recomienda realizar un estudio utilizando un tamaño de muestra mayor para confirmar o descartar los hallazgos encontrados. Además, se deben incorporar otras medidas para evaluar el patrón dietético, como por ejemplo, los niveles en sangre de nutrientes y micronutrientes.

Si los factores protectores encontrados en este estudio son confirmados en estudios con un mayor tamaño de muestra, se podrían desarrollar programas de prevención de la inestabilidad de microsatélite en los que se enfatize un cambio de dieta con ingredientes compatibles a la cultura culinaria

puertorriqueña (factores modificables) en grupos de alto riesgo (factores no modificables como edad, género e historial familiar).

5.5 Reconocimientos del estudio piloto

Este estudio piloto ha sido seleccionado para ser presentado en varios foros de investigación a nivel local y nacional. El proyecto fue presentado en los siguientes foros: Foro Anual de Investigación del Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico, San Juan, Puerto Rico (Marzo, 2013), Reunión anual del *American Association for Cancer Research*, Washington DC, Estados Unidos (Abril, 2013) y la Reunión anual del *Digestive Disease Week*, Orlando, Florida, Estados Unidos (Mayo, 2013). En marzo del presente año se celebró la convención anual de la Sociedad Puertorriqueña de Gastroenterología donde este estudio obtuvo el segundo lugar en la competencia de carteles.

Referencias:

Aaltonen, L.A., Peltomäki, P., Leach, F.S. Sistonen, P., Pylkkänen, L., Mecklin, J.P., …de la Chapelle, A. (1993). Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science (New York*, *N.Y*), *260*, 812-816.

Adams, K.F., Leitzmann, M.F., Albanes, D., Kipnis, V., Mouw, T., Hollenbeck, A., & Schatzkin, A. (2007). Body Mass and Colorectal Cancer Risk in the NIH-AARP Cohort. *American journal of epidemiology*, *166*, 36-45.

Affolter, K., Samowitz, W., Tripp, S., & Bronner, M. P. (2013). BRAF V600E mutation detection by immunohistochemistry in colorectal carcinoma. *Genes, chromosomes & cancer*, 1-5. doi: 10.1002/gcc.22070.

Ahuja, N., Mohan, A.L., Li, Q., Stolker, J.M., Herman, J.G., Hamilton, S.R., …Issa, J.P. (1997). Association between CpG island methylation and microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer research*, *57*, 3370-3374.

Aleksandrova, K., Jenab, M., Boeing, H., Jansen, E., Bueno-de-Mesquita, H.B., Rinaldi, S., …Pischon, T. (2010). Circulating C-reactive protein concentrations and risks of colon and rectal cancer: a nested case-control study within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American journal of epidemiology*, *172*, 407-418. doi: 10.1093/aje/kwq135.

Ali, O., Cohen, P., & Lee, K.W. (2003). Epidemiology and biology of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) as an anti-cancer molecule. *Hormone and metabolic research = Hormon - und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme, 35*, 726-733.

American Cancer Society (ACS). Resumen de cáncer colorrectal. Recuperado el 8 de agosto de 2007, de http://www.cancer.gov

American Cancer Society (ACS). Resumen de cáncer colorrectal. Recuperado el 8 de agosto de 2011, de http://www.cancer.gov

American Cancer Society (ACS). Resumen de cáncer colorrectal. Recuperado el 8 de agosto de 2012, de http://www.cancer.gov

American Cancer Society (ACS). Resumen de cáncer colorrectal. Recuperado el 28 de abril de 2013, de http://www.cancer.gov

Ames, B.N. (2001). DNA damage from micronutrient deficiencies is likely to be a major cause of cancer. *Mutation research*, *475*, 7-20.

Annema, N., Heyworth, J.S., McNaughton, S.A., Iacopetta, B., & Fritschi, L. (2011). Fruit and vegetable consumption and the risk of proximal colon, distal colon, and rectal cancers in a case-control study in Western Australia. *Journal of the American Dietetic Association*, *111*, 1479-1490. doi: 10.1016/j.jada.2011.07.008.

Arnold, C.N., Goel, A., & Boland, C.R. (2003). Role of hMLH1 promoter hyper-methylation in drug resistance to 5-fluorouracil in colorectal cancer cell lines. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *106*, 66-73.

Austin, G.L., Adair, L.S., Galanko, J.A., Martin, C. F., Satia, J.A., & Sandler, R.S. (2007). A diet high in fruits and low in meats reduces the risk of colorectal adenomas. *The Journal of nutrition*, *137,* 999-1004.

Baldus, S.E., Schaefer, K.L., Engers, R., Hartleb, D., Stoecklein, N.H., & Gabbert, H.E. (2010). Prevalence and heterogeneity of KRAS, BRAF, and PIK3CA mutations in primary colorectal adenocarcinomas and their corresponding metastases. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research, 16,* 790-799. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2446.

Baron, J. (2002). Colon and Rectum. E. L. Franco & T. E. Rohan (Eds.). *Cancer Precursors: Epidemiology, Detection, and Prevention* (pp.127-149). New York: Springer-Verlag.

Barry, E. L., Sansbury, L.B., Grau, M.V., Ali, I.U., Tsang, S., Munroe, D. J., …Baron, J.A. (2009). Cyclooxygenase-2 polymorphisms, aspirin treatment, and risk for colorectal adenoma recurrence-data from a randomized clinical trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *18*, 2726-2733. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0363.

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). Prevalence data of cholesterol awareness. Recuperado el 20 de noviembre de 2012, de http://www.apps.nccd.cdc.gov/brfss/

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). Prevalence data of fruits and vegetables. Recuperado el 20 de noviembre de 2012, de http://www.apps.nccd.cdc.gov/brfss/

Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS). Prevalence data of overweight and obesity (BMI). Recuperado el 20 de noviembre de 2012, de http://www.apps.nccd.cdc.gov/brfss/

Bingham, S.A., Pignatelli, B., Pollock, J.R., Ellul, A., Malaveille, C., Gross, G., …O'Neill, I.K. (1996). Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer?. *Carcinogenesis*, *17*, 515-523.

Bobe, G., Murphy, G., Rogers, C.J., Hance, K.W., Albert, P.S., Laiyemo, A.O., …Cross, A.J. (2010). Serum adiponectin, leptin, C-peptide, homocysteine, and colorectal adenoma recurrence in the Polyp Prevention Trial. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *19*, 1441-1452. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1082.

Boland, C.R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*, *138*, 2073-2087. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.064.

Bonasio, R., Tu, S., & Reinberg, D. (2010). Molecular signals of epigenetic states. *Science (New York, N.Y.)*, *330*, 612-616. doi: 10.1126/science.1191078.

Bostick, R.M. (1997). Human studies of calcium supplementation and colorectal epithelial cell proliferation. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *6*, 971-980.

Bowers, K., Albanes, D., Limburg, P., Pietinen, P., Taylor, P.R., Virtamo, J., & Stolzenberg-Solomon, R. (2006). A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers. *American journal of epidemiology*, *164*, 652-664.

Breslow, R.A., Chen, C.M., Graubard, B.I., & Mukamal, K.J. (2011). Prospective study of alcohol consumption quantity and frequency and cancer-specific mortality in the US Population. *American journal of epidemiology*, *174*, 1044-1053. doi: 10.1093/aje/kwr210.

Byrne, M.M., Davila, E.P., Zhao, W., Parker, D., Hooper, M.W., Caban-Martinez, A., …Lee, D.J. (2010). Cancer screening behaviors among smokers and non-smokers. *Cancer Epidemiology*, *34*, 611-617. doi: 10.1016/j.canep.2010.06.017.

Campbell, P.T., Jacobs, E.T., Ulrich, C.M., Figueiredo, J.C., Poynter, J.N., McLaughlin, J.R., …Colon Cancer Family Registry. (2010). Case-control study of overweight, obesity, and colorectal cancer risk, overall and by tumor microsatellite instability status. *Journal of the National Cancer Institute*, *102*, 391-400.

Carson D.A., & Lois A. (1995). Cancer progression and p53. *Lancet*, *14*, 1009-1011.

Center, M.M., Jemal, A., Smith, R.A., & Ward, E. (2009). Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*, *59*, 366-378. doi: 10.3322/caac.20038.

Chang, S.C., Lin, P.C., Lin, J.K., Yang, S.H., Wang, H.S., & Li, A.F. (2007). Role of MTHFR polymorphisms and folate levels in different phenotypes of sporadic colorectal cancers. *International journal of colorectal disease*, *22*, 483-489. doi: 10.1007/s00384-006-0190-x

Chao, A., Thun, M.J., Jacobs, E.J., Henley, S.J., Rodriguez, C., & Calle, E.E. (2000). Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *Journal of the National Cancer Institute, 92*, 1888-1896.

Chen, K., Jiang, Q., Ma, X., Li, Q., Yao, K., Yu, W., & Zheng, S. (2005). Alcohol drinking and colorectal cancer: A population-based prospective cohort study in China. *European journal of epidemiology*, *20*, 149-154.

Chia, V.M., Newcomb, P.A., Bigler, J., Morimoto, L.M., Thibodeau, S.N., & Potter, J.D. (2006). Risk of microsatellite-unstable colorectal cancer is associated jointly with smoking and nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Cancer research*, *66*, 6877-6883.

Cole, B.F., Logan, R.F., Halabi, S., Benamouzig, R., Sandler, R. S., Grainge, M.J., …Baron, J.A. (2009). Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*, 256-266. doi:10.1093/jnci/djn485.

Coussens, L.M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, *420*, 860-867.

Crohn's and Colitis Foundation of America (CCFA). General information. Recuperado el 11de mayo de 2011, de http://www.ccfa.org/

Cross, A.J., Ferrucci, L.M., Risch, A., Graubard, B.I., Ward, M.H., Park, Y., …Sinha, R. (2010). A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer research*, *70*, 2406-2414. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3929.

Cross, A.J., Pollock, J.R., & Bingham, S.A. (2003). Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer research*, *63*, 2358-2360.

Cruz-Correa, M., & Giardiello, F.M. (2003). Familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal endoscopy*, *58*, 885-894.

Curtin, K., Samowitz, W.S., Wolff, R.K., Herrick, J., Caan, B.J., & Slattery, M.L. (2009). Somatic alterations, metabolizing genes and smoking in rectal cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *125*, 158-164. doi: 10.1002/ijc.24338.

Curtin, K., Slattery, M.L., & Samowitz, W.S. (2011). CpG island methylation in colorectal cancer: past, present and future. *Pathology research international*, 2011, 1-8. doi: 10.4061/2011/902674.

Curtin, K., Slattery, M.L., Ulrich, C.M., Bigler, J., Levin, T.R., Wolff, R.K., …Samowitz, W.S. (2007). Genetic polymorphisms in one-carbon metabolism: associations with CpG island methylator phenotype (CIMP) in colon cancer and the modifying effects of diet. *Carcinogenesis*, *28*, 1672-1679.

Curtin, K., Ulrich, C.M., Samowitz, W.S., Bigler, J., Caan, B., Potter, J.D., & Slattery, M.L. (2007). Thymidylate synthase polymorphisms and colon cancer: associations with tumor stage, tumor characteristics and survival. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *120*, 2226-2232.

Dahm, C.C., Keogh, R.H., Lentjes, M.A., Spencer, E.A., Key, T.J., Greenwood, D.C., ...Rodwell, S.A. (2010). Intake of dietary fats and colorectal cancer risk: prospective findings from the UK Dietary Cohort Consortium. *Cancer epidemiology*, *34*, 562-567. doi: 10.1016/j.canep.2010.07.008.

De Roock, W., Claes, B., Bernasconi, D., De Schutter, J., Biesmans, B., Fountzilas, G., …Teipar, S. (2010). Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis. *The Lancet oncology*, *11*, 753-762. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70130-3.

de Vogel, S., Bongaerts, B.W., Wouters, K.A. Kester, A.D., Schouten, L.J., de Goeij, A.F., ...Weijenberg, M.P. (2008). Associations of dietary methyl donor intake with MLH1 promoter hypermethylation and related molecular phenotypes in sporadic colorectal cancer. *Carcinogenesis*, *29*, 1765-1773. doi: 10.1093/carcin/bgn074.

de Vogel, S., Wouters, K.A., Gottschalk, R.W., van Schooten, F.J., de Goeij, A.F., de Bruïne, A.P., …van Engeland M. (2009). Genetic variants of methyl metabolizing enzymes and epigenetic regulators: associations with promoter CpG island hypermethylation in colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *18*, 3086-3096. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0289.

Díaz, G. D., Paraskeva, C., Thomas, M.G., Binderup, L., & Hague, A. (2000). Apoptosis is induced by the active metabolite of vitamin D3 and its analogue EB1089 in colorectal adenoma and carcinoma cells: possible implications for prevention and therapy. *Cancer research*, *60*, 2304-2312.

Diergaarde, B., Braam, H., van Muijen, G.N., Ligtenberg, M. J., Kok, F.J., & Kampman, E. (2003). Dietary factors and microsatellite instability in sporadic colon carcinomas. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *12*, 1130-1136.

Diergaarde, B., Vrieling, A., van Kraats, A.A., van Muijen, G.N., Kok, F.J., & Kampman, E. (2003). Cigarrette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis*, *24*, 565-571.

Eaton, A.M., Sandler, R., Carethers, J.M., Millikan, R.C., Galanko, J., & Keku, T.O. (2005). 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase 677 and 1298 polymorphisms, folate intake, and microsatellite instability in colon cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *14*, 2023-2029.

Elwing, J.E., Gao, F., Davidson, N.O., & Early, D.S. (2006). Type 2 Diabetes Mellitus: the impact on colorectal adenoma risk in women. *The American journal of gastroenterology*, *101*, 1866-1871.

Esteller, M. (2008). Molecular origins of cancer: epigenetics in cancer. *The New England journal of medicine*, *358*, 1148-1096.

Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*, *115*, 911-919.

Ferrucci, L.M., Sinha, R., Graubard, B.I., Mayne, S.T., Ma, X., Schatzkin, A., ...Cross, A.J. (2009). Dietary meat intake in relation to colorectal adenoma in asymptomatic women. *The American journal of gastroenterology*, *104*, 1231-1240. doi: 10.1038/ajg.2009.102.

Figueiredo, J.C., Levine, A.J., Lee, W.H., Conti, D.V., Poynter, J.N., Campbell, P.T., …Haile, R.W. (2010). Genes involved with folate uptake and distribution and their association with colorectal cancer risk. *Cancer causes and control: CCC*, *21*, 597-608.
doi: 10.1007/s10552-009-9489-6.

Flood, A., Strayer, L., Schairer, C., & Schatzkin, A. (2010). Diabetes and risk of incident colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer causes and control: CCC*, *21*, 1277-1284.
doi: 10.1007/s10552-010-9555-0.

Friedenreich, C., Norat, T., Steindorf, K., Boutron-Ruault, M.C., Pischon, T., Mazuir, M., …Riboli, E. (2006). Physical activity and risk of colon and rectal cancers: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *15*, 2398-2407.

Gay, L.J., Arends, M.J., Mitrou, P.N., Bowman, R., Ibrahim, A.E., Happerfield, L., …Rodwell, S.A. (2011). MLH1 promoter methylation, diet, and lifestyle factors in mismatch repair deficient colorectal cancer patients from EPIC-Norfolk. *Nutrition and cancer*, *63*, 1000-1010. doi: 10.1080/01635581.2011.596987.

Gibson, G.R., Willems, A., Reading, S., & Collins, M.D. (1996). Fermentation of non-digestible oligosaccharides by human colonic bacteria. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *55*, 899-912.

Giovannucci, E. (2001). Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *The Journal of nutrition*, *131* (*11 Suppl.)*, 3109S-3120S.

Giovannucci, E., Harlan, D.M., Archer, M.C., Bergenstal, R.M., Gapstur, S.M., Habel, L.A., …Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes care*, *33*, 1674-1685. doi: 10.2337/dc10-0666.

Gonzalez, C.A., & Riboli, E. (2010). Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, *46*, 2555-2562. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.025.

Grau, M.V., Sandler, R.S., McKeown-Eyssen, G., Bresalier, R.S., Haile, R.W., Barry, E.L., …Baron, J. A. (2009). Nonsteroidal anti-inflammatory drug use after 3 years of aspirin use and colorectal adenoma risk: observational follow-up of a randomized study. *Journal of the National Cancer Institute*, *101*, 267-276. doi: 10.1093/jnci/djn484.

Guías alimentarias. Recuperado el 9 de septiembre de 2011, de http://www.choosemyplate.gov/guidelines/sp-index.html

Gunter, M.J., & Leitzmann, M.F. (2006). Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *The Journal of nutritional biochemistry*, *17*, 145-156.

Gupta, S., Ashfaq, R., Kapur, P., Afonso, B.B., Nguyen, T.P., Ansari, F., …Rockey, D.C. (2010). Microsatellite instability among individuals of Hispanic origin with colorectal cancer. *Cancer*, *116*, 4965-4972. doi: 10.1002/cncr.25486.

Haggar, F.A., & Boushey, R.P. (2009). Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clinics in colon and rectal surgery*, *22*, 191-197. doi: 10.1055/s-0029-1242458.

Hall, M.N., Campos, H., Li, H., Sesso, H.D., Stampfer, M.J., Willet, W.C., & Ma, J. (2007). Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *16*, 314-321.

Hawkins, N., Norrie, M., Cheong, K., Mokany, E., Ku, S.L., Meagher, A., …Ward, R. (2002). CpG island methylation in sporadic colorectal cancers and its relationship to microsatellite instability. *Gastroenterology*, *122*, 1376-1387.

Hecht, S.S. (1999). Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *91*, 1194–1210.

Hosmer, D.W. & Lemeshow, S. (1989). Model-Building Strategies and Methods for Logistic Regression. *Applied Logistic Regression* (pp.82-134). John Wiley & Sons, Inc.

Hubner, R.A., & Houlston, R.S. (2009). Folate and colorectal cancer prevention. *British journal of cancer*, *100*, 233-239. doi: 10.1038/sj.bjc.6604823.

Hubner, R.A., Lubbe, S., Chandler, I., & Houlston, R.S. (2007). MTHFR C677T has differential influence on risk of MSI and MSS colorectal cancer. *Human molecular genetics*, *16*, 1072-1077.

Hughes, L.A., Simons, C.C., van den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., van Engeland, M., & Weijenberg, M.P. (2011). Body size and colorectal cancer risk after 16.3 years of follow-up: an analysis from the Netherlands Cohort Study. *American journal of epidemiology*, *174*, 1127-1139. doi: 10.1093/aje/kwr247.

Hughes, L.A., Simons, C.C., van den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., de Goeij, A.F., de Bruïne, A.P., …Weijenberg, M.P. (2011). Body size, physical activity and risk of colorectal cancer with or without the CpG island methylator phenotype (CIMP). *PLoS one*, *6*, 1-9. doi: 10.1371/journal.pone.0018571.

Iacopetta, B., Grieu, F., & Amanuel, B. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. *Asia-Pacific journal of clinical oncology*, *6*, 260-269. doi: 10.1111/j.1743-7563.2010.01335.x.

International Agency Research of Cancer (IARC). Cancer statistics. Recuperado el 10 de mayo de 2011, de http://www.iarc.fr/

Ionov, Y., Peinado, M.A., Malkhosyan, S. Shibata, D., & Perucho, M. (1993). Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature*, *363*, 558-561.

Jacobs, E.T., Martínez, M.E., Campbell, P.T., Conti, D.V., Duggan, D., Figueiredo, J.C., …Baron, J.A. (2010). Genetic variation in the retinoid X receptor and calcium-sensing receptor and risk of colorectal cancer in the Colon Cancer Family Registry. *Carcinogenesis*, *31*, 1412-1416. doi: 10.1093/carcin/bgq127.

Janout, V., & Kollárová, H. (2001). Epidemiology of colorectal cancer. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc Czechoslovakia*, *145*, 5-10.

Janssen, I., Katzmarzyk, P.T., & Ross, R. (2004). Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American journal of clinical nutrition*, *79*, 379-384.

Jass, J.R. (2004). HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Familial cancer*, *3*, 93-100.

Jensen, L.H., Lindebjerg, J., Crüger, D.G., Brandslund, I., Jakobsen, A., Kolvraa, S., & Nielsen, J.N. (2008). Microsatellite instability and the association with plasma homocysteine and thymidylate synthase in colorectal cancer. *Cancer investigation*, *26*, 583-589. doi: 10.1080/07357900801970992.

Ji, B.T., Weissfeld, J.L., Chow, W.H., Huang, W.Y., Schoen, R.E., & Hayes, R.B. (2006). Tobacco Smoking and Colorectal Hyperplastic and Adenomatous Polyps. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 15*, 897-901.

John, B.J., Irukulla, S., Abulafi, A.M., Kumar, D., & Mendall, M.A. (2006). Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *23*, 1511-1523.

Johnson, I.T. (2002). Anticarcinogenic effects of diet-related apoptosis in the colorectal mucosa. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, *40*, 1171-1178.

Johnson, I.T., & Lund, E.K. (2007). Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, *26*, 161-181.

Karin, M., Cao, Y., Greten, F.R., & Li, Z.W. (2002). NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit. *Nature reviews. Cancer*, *2*, 301-310.

Key, T.J. (2011). Fruit and vegetables and cancer risk. *British journal of cancer*, *104*, 6-11. doi: 10.1038/sj.bjc.6606032.

Kim, M.C., Kim, C.S., Chung, T.H., Park, H.O., & Yoo, C.I. (2011). Metabolic syndrome, lifestyle risk factors, and distal colon adenoma: a retrospective cohort study. *World journal of gastroenterology: WJG*, *17*, 4031-4037. doi: 10.3748/wjg.v17.i35.4031.

Kiyohara, C., Otsu, A., Shirakawa, T., Fukuda, S., & Hopkins, J.M. (2002). Genetic polymorphisms and lung cancer susceptibility: a review. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands), 37*, 241-256.

Larsson, S.C., Rutegard, J., Bergkvist, L., & Wolk, A. (2006). Physical activity, obesity, and risk of colon and rectal cancer in a cohort of Swedish men. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*, *42*, 2590-2597.

Larsson, S.C., & Wolk, A. (2006). Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *119*, 2657-2664.

Le Marchand, L., Wilkens, L.R., Kolonel, L.N., Hankin, J.H., & Lyu, L.C. (1997). Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer research*, *57*, 4787-4794.

Le Roith, D. & Roberts, C.T.Jr. (2003). The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Letters*, *195*, 127-137.

Levine, A.J., Figueiredo, J.C., Lee, W., Poynter, J.N., Conti, D., Duggan, D.J., …Haile, R.W. (2010). Genetic variability in the MTHFR gene and colorectal cancer risk using the colorectal cancer family registry. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *19*, 89-100.
doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0727.

Limburg, P.J., Vierkant, R.A., Fredericksen, Z.S., Leibson, C.L., Rizza, R.A., Gupta, A.K., …Cerhan, J.R. (2006). Clinically confirmed type 2 diabetes mellitus and colorectal cancer risk: a population-based, retrospective cohort study. *The American journal of gastroenterology*, *101*, 1872-1879. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00725.x

Linardou, H., Briasoulis, E., Dahabreh, I.J., Mountzios, G., Papadimitriou, C., Papadopoulos, S., ...Murray, S. (2011). All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer. *Cancer treatment reviews*, *37*, 221-233. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.008.

Lubin, F., Rozen, P., Arieli, B., Farbstein, M., Knaani, Y., Bat, L., & Farbstein, H. (1997). Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *6*, 79-85.

Lund, E.K., Wharf, S.G., Fairweather-Tait, S.J., & Johnson I.T. (1999). Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *The American journal of clinical nutrition*, *69*, 250-255.

Luo, J., Chlebowski, R., Liu, S., McGlynn, K.A., Parekh, N., White, D.L., & Margolis, K.L. (2013). Diabetes mellitus as a risk factor for gastrointestinal cancers among postmenopausal women. *Cancer causes and control: CCC*, *24*, 577-585.
doi: 10.1007/s10552-012-9996-8.

Ma, J., Giovannucci, E., Pollak, M., Leavitt, A., Tao, Y., Gaziano, J.M., & Stampfer, M.J. (2004). A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *Journal of the National Cancer Institute*, *96*, 546-553.

MacFarlane, A.J., & Stover, P.J. (2007). Convergence of genetic, nutritional and inflammatory factors in gastrointestinal cancers. *Nutrition reviews*, *65 (12 Pt 2)*, S157-S166.

Macklin, M.T. (1960). Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man. *Journal of the National Cancer Institute*, 24, 551-571.

Mai, P.L., Sullivan-Halley, J., Ursin, G., Stram, D.O., Deapen, D., Villaluna, D., …Bernstein, L. (2007). Physical activity and colon cancer risk among women in the California Teachers Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *16*, 517-525.

Majek, O., Gondos, A., Jansen, L., Emrich, K., Holleczek, B., Katalinic, A., …GEKID Cancer Survival Working Group. (2013). Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS one*, *8*, 1-7. doi: 10.1371/journal.pone.0068077.

Makambi, K.H., Agurs-Collins, T., Bright-Gbebry, M., Rosenberg, L., Palmer J.R., & Adams-Campbell, L.L. (2011). Dietary patterns and the risk of colorectal adenomas: the Black Women's Health Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *20*, 818-825.
doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1213.

Malkhosyan, S.R., Yamamoto, H., Piao, Z., & Perucho, M. (2000). Late onset and high incidence of colon cancer of the mutator phenotype with hypermethylated hMLH1 gene in women. *Gastroenterology*, *119*, 598.

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., & Balkwill, F. (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*, *454*, 436-444. doi: 10.1038/nature07205.

Meyerhardt, J.A., Niedzwiecki, D., Hollis, D., Saltz, L.B., Hu, F.B., Mayer, R.J., …Fuchs, C.S. (2007). Association of dietary patterns with cancer recurrence and survival in patients with stage III colon cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *15*, 754-764.

Mizoue, T., Yamaji, T., Tabata, S., Yamaguchi, K., Shimizu, E., Mineshita, M., …Kono, S. (2005). Dietary patterns and colorectal adenomas in Japanese men: the Self-Defense Forces Health Study. *American journal of epidemiology*, *161*, 338-345.

Morois, S., Mesrine, S., Josset, M., Clavel-Chapelon, F., & Boutron-Ruault, M.C. (2010). Anthropometric factors in adulthood and risk of colorectal adenomas: The French E3N-EPIC prospective cohort. *American journal of epidemiology*, *172*, 1166-1180. doi: 10.1093/aje/kwq258.

Mrkonjic, M., Chappell, E., Pethe, V.V., Manno, M., Daftary, D., Greenwood, C.M.,…Bapat, B. (2009). Association of apolipoprotein E polymorphisms and dietary factors in colorectal cancer. *British journal of cancer*, *100*, 1966-1974. doi: 10.1038/sj.bjc.6605097.

Naghibalhossaini, F., Mokarram, P., Khalili, I., Vasei, M., Hosseini, S.V., Ashktorab, H., …Abdollahi, K. (2010). MTHFR C677T and A1298C variant genotypes and the risk of microsatellite instability among Iranian colorectal cancer patients. *Cancer genetics and cytogenetics*, *197*, 142-151. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2009.11.014.

Narayan, S., & Roy, D. (2003). Role of *APC* and DNA mismatch repair genes in the development of colorectal cancers. *Molecular cancer*, *2*, 1-15.

Narisawa, T., Magadia, N.E., Weisburger, J.H., & Wynder, E.L. (1974). Promoting effect of bile acids on colon carcinogenesis after intrarectal instillation of N-methyl-N'-nitro-N nitrosoguanadine in rats. *Journal of the National Cancer Institute*, *53*, 1093-1097.

National Cancer Institute (NCI). General information of colorectal cancer. Recuperado el 11de mayo de 2011, de http://www.cancer.gov

National Cancer Institute (NCI). Statistics of colorectal cancer. Recuperado el 13 de febrero de 2013, de http://www.cancer.gov

National Institutes of Health. What You Need To Know About Cancer of the Colon and Rectum. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services & National Institutes of Health; 2006.

Nordenvall, C., Nilsson, P.J., Ye, W., & Nyrén, O. (2011). Smoking, snus use and risk of right-and left-sided colon, rectal and anal cancer: a 37 year follow-up study. *International journal of cancer. Journal international du cancer*, *128*, 157-165. doi: 10.1002/ijc.25305.

Nöthlings, U., Yamamoto, J.F., Wilkens, L.R., Murphy, S.P., Park, S.Y., Henderson, B.E., ...Le Marchand, L. (2009). Meat and heterocyclic amine intake, smoking, NAT1 and NAT2 polymorphisms, and colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *18*, 2098-2106. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1218.

Odin, E., Wettergren, Y., Nilsson, S., Carlsson, G., & Gustavsson, B. (2007). Colorectal carcinomas with microsatellite instability display increased thymidylate synthase gene expression levels. *Clinical colorectal cancer*, *6*, 720-727.

Ogino, S., Cantor, M. Kawasaki, Brahmandam, M., Kirkner, G.J., Weisenberger, D.J., ...Fuchs, C.S. (2006). CpG island methylator phenotype (CIMP) of colorectal cancer is best characterised by quantitative DNA methylation analysis and prospective cohort studies. *Gut*, *55*, 1000-1006.

Ogino, S., Kawasaki, T., Ogawa, A., Kirkner, G.J., Loda, M., & Fuchs, C.S. (2007). Fatty acid synthase overexpression in colorectal cancer is associated with microsatellite instability, independent of CpG island methylator phenotype. *Human pathology*, *38*, 842-849.

Otani, T., Iwasaki, M., Yamamoto, S., Sobue, T., Hanaoka, T., Inoue, M., & Tsugane, S. (2003). Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *12*, 1492-1500.

Pai, R.K., Jayachandran, P., Koong, A.C., Chang, D.T., Kwok, S., Ma, L., …Pai, R.K. (2012). BRAF-mutated, microsatellite-stable adenocarcinoma on the proximal colon: an aggressive adenocarcinoma with poor survival, mucinous differentiation, and adverse morphologic features. *The American journal of surgical pathology, 36*, 744-752. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824430d7.

Pais, R., Silaghi, H., Silaghi, A.C., Rusu, M.L., & Dumitrascu, D.L. (2009). Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, *15*, 5141-5148. doi: 10.3748/wjg.15.5141.

Park, Y., Subar, A.F., Kipnis, V., Thompson, F.E., Mouw, T., Hollenbeck, A., …Schatzkin, A. (2007). Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study. *American journal of epidemiology*, *166*, 170-180.

Parsons, R., Li, G.M., Longley, M.J., Fang, W.H., Papadopoulos, N., Jen, J., … Modrich, P. (1993). Hypermutability and mismatch repair deficiency in RER+ tumor cells. *Cell*, *75*, 1227-1236.

Pellegrini, M.L., Argibay, P., & Gomez, D. E. (2010). Dietary factors, genetic and epigenetic influences in colorectal cancer. *Experimental and therapeutic medicine*, *1*, 241-250.

Pischon, T., Lahmann, P.H., Boeing, H., Friedenreich, C., Norat, T., Tjønneland, A., …Riboli, E. (2006). Body size and risk of colon and rectal in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute*, *98*, 920-931.

Plaschke, J., Schwanebeck, U., Pistorius, S., Saeger, H.D., & Schackert, H.K. (2003). Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and risk of sporadic and hereditary colorectal cancer with or without microsatellite instability. *Cancer letters*, *191*, 179-185.

Platz, E.A., Willett, W.C., Colditz, G.A., Rimm, E.B., Spiegelman, D., & Giovannucci, E. (2000). Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer causes & control: CCC*, *11*, 579-588.

Potter, J.D., & Hunter, D. (2002). Colorectal Cancer. H.O. Adami, D. Hunter & D Trichopoulos (Eds.). *Textbook of Epidemiology* (pp.188-211). New York: Oxford University Press.

Poynter, J.N., Haile, R.W., Siegmund, K.D., Campbell, P.T., Figueiredo, J.C., Limburg, P., …Colon Cancer Family Registry. (2009). Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor microsatellite instability status. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *18*, 2745-2750.

Poynter, J.N., Jacobs, E.T., Figueiredo, J.C., Lee, W.H., Conti, D.V., Campbell, P.T., …Haile, R.W. (2010). Genetic variation in the Vitamin D receptor (VDR) and the vitamin D-binding protein (GC) and risk for colorectal cancer: results from the Colon Cancer Family Registry. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *19*, 525-536.
doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0662.

Pöschl, G., & Seitz, H.K. (2004). Alcohol and cancer. *Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire), 39*, 155-165.

Prior, I.A., Lewis, P.D., & Mattos, C. (2012). A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer research*, *72*, 2457-2467.
doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2612.

Raimondi, S., Botteri, E., Iodice, S., Lowenfels, A.B., & Maisonneuve, P. (2009). Gene-smoking interaction on colorectal adenoma and cancer risk: review and meta-analysis. *Mutation research, 670*, 6-14. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2009.06.013.

Razzak, A.A., Oxentenko, A.S., Vierkant, R.A., Tillmans, L.S., Wang, A.H., Weisenberger, D.J., …Limburg, P.J. (2011). Alcohol intake and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes in a prospective study of older women. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, *4*, 2035-2043. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0276.

Reddy, B.S., Hanson, D., Mangat, S., Mathews, L., Sbaschnig, M., Sharma, C., & Simi, B. (1980). Effect of high-fat, high-beef diet and of mode of cooking of beef in the diet on fecal bacterial enzymes and fecal bile acids and neutral sterols. *The Journal of nutrition*, *110*, 1880-1887.

Registro Central de Cáncer de Puerto Rico. Cáncer en Puerto Rico, 2004-2008, Departamento de Salud 2011

Registro Central de Cáncer de Puerto Rico. Cáncer en Puerto Rico, 1987, Departamento de Salud 2013

Ribic, C.M., Sargent, D.J., Moore, M.J., Thibodeau, S.N., French, A.J., Goldberg, R.M., …Gallinger, S. (2003). Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England journal of medicine*, *349*, 247-257.

Rondinone, C.M. (2006). Adipocyte-derived hormones, cytokines, and mediators. *Endocrine*, *29*, 81-90.

Rosner, B. (2006). *Fundamentals of Biostatistics, 6th Ed.* California: Thomson Brooks/Cole.

Rozek, L.S., Herron, C.M., Greenson, J.K., Moreno, V., Capella, G., Rennert, G., & Gruber, S. B. (2010). Smoking, gender, and ethnicity predict somatic BRAF mutations in colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *19*, 838-843. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-1112.

Ryan, K.M., Phillips, A.C., & Vousden, K.H. (2001). Regulation and function of the p53 tumor suppressor protein. *Current opinion in cell biology*, *13*, 332-337.

Samowitz, W.S., Albertsen, H., Herrick, J., Levin, T.R., Sweeney, C., Murtaugh, M.A., …Slattery, M.L. (2005). Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology*, *129*, 837-845.

Samowitz, W.S., Albertsen, H., Sweeney, C., Herrick, J., Caan, B.J., Anderson, K.E., …Slattery, M.L (2006). Association of smoking, CpG island methylator phenotype, and V600E BRAF mutations in colon cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *98*, 1731-1738.

Sanchez, N.F., Stierman, B., Saab, S., Mahajan, D., Yeung, H., & Francois, F. (2012). Physical activity reduces risk for colon polyps in a multiethnic colorectal cancer screening population. *BMC research notes, 5*, 1-8. doi: 10.1186/1756-0500-5-312.

Santarelli, R.L., Pierre, F., & Corpet, D.E. (2008). Processed meat and colorectal cancer: a review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutrition and cancer*, *60*, 131-144. doi: 10.1080/01635580701684872.

Satia, J. A., Keku, T., Galanko, J.A., Martin, C., Doctolero, R.T., Tajima, A.,… Carethers, J.M. (2005). Diet, lifestyle, and genomic instability in the North Carolina Colon Cancer Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *14*, 429-436.

Schernhammer, E.S., Giovannuccci, E., Fuchs, C.S., & Ogino, S. (2008). A prospective study of dietary folate and vitamin B and colon cancer according to microsatellite instability and KRAS mutational status. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *17*, 2895-2898. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0638.

Schmitt, C.A., & Lowe, S.W. (2002). Apoptosis and chemoresistance in transgenic cancer models. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany), 80*, 137-146.

Shannon, B., Gnanasampanthan, S., Beilby, J., & Iacopetta, B. (2002). A polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene predisposes to colorectal cancers with microsatellite instability. *Gut*, *50*, 520-524.

Sheehan, K.M., Sheahan, K., O'Donoghue, D.P. MacSweeney, F., Conroy, R.M., Fitzgerald, D.J., & Murray, F.E. (1999). The relationship between cyclooxygenase-2 expression and colorectal cancer. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *282*, 1254-1257.

Shia, J., Klimstra, D.S., Nitzkorski, J.R., Low, P.S., Gonen, M., Landmann, R., …Paty, P.B. (2008). Immunohistochemical expression of folate receptor alpha in colorectal carcinoma: patterns and biological significance. *Human pathology*, *39*, 498-505. doi: 10.1016/j.humpath.2007.09.013.

Shin, A., Hong, C.W., Sohn, D.K., Kim, B., Han, K.S., Chang, H.J., …Oh, J.H. (2011). Associations of cigarette smoking and alcohol consumption with advanced or multiple colorectal adenoma risks: a colonoscopy-based case-control study in Korea. *American journal of epidemiology*, *174*, 552-562. doi: 10.1093/aje/kwr098.

Singh, P.N., & Fraser, G.E. (1998). Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *American journal of epidemiology*, *148*, 761-774.

Slattery, M.L. (2004). Physical activity and colorectal cancer. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *34*, 239-252.

Slattery, M.L., Anderson, K., Curtin, K., Ma, K.N., Schaffer, D., & Samowitz, W. (2001). Dietary intake and microsatellite instability in colon tumors. *International journal of cancer*. *Journal international du cancer*, *93*, 601-607.

Slattery, M.L., Curtin, K., Anderson, K., Ma, K.N., Ballard, L., Edwards, S., …Samowitz, W.S. (2000). Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. *Journal of the National Cancer Institute*, *92*, 1831-1836.

Slattery, M.L., Curtin, K., Ma, K., Edwards, S., Schaffer, D., Anderson, K., & Samowitz, W. (2002). Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *11*, 541-548.

Slattery, M.L., Curtin, K., Sweeney, C., Levin, T.R., Potter, J., Wolff, R.K., …Samowitz, W.S. (2006). Diet and lifestyle factor associations with CpG island methylator phenotype and BRAF mutations in colon cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer, 120*, 656-663.

Slattery, M.L., Curtin, K., Wolff, R.K., Herrick, J.S., Caan, B.J., & Samowitz, W. (2010). Diet, physical activity, and body size associations with rectal tumor mutations and epigenetic changes. *Cancer causes and control: CCC*, *21*, 1237-1245. doi: 10.1007/s10552-010-9551-4.

Slattery, M.L., Wolff, R.K., Curtin, K., Fitzpatrick, F., Herrick, J., Potter, J.D., …Samowitz, W.S. (2009). Colon tumor mutations and epigenetic changes associated with genetic polymorphism: insight into disease pathways. *Mutation research*, *660*, 12-21. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.10.001.

Soumaoro, L.T., Uetake, H., Higuchi, T. Takagi, Y., Enomoto, M., & Sugihara, K. (2004). Cycloooxygenase-2 expression: a significant prognostic indicator for patients with colorectal cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, *10*, 8465-8471.

Stefani, E.D., Deneo-Pellegrini, H., Ronco, A.L, Correa, P., Boffetta, P., Aune, D., …Silva, C. (2011). Dietary patterns and risk of colorectal cancer: a factor analysis in Uruguay. *Asian Pacific Journal of cancer prevention (APJCP)*, *12*, 753-759.

Suikkari, A.M., Koivisto, V.A., Rutanen, E.M., Yki-Järvinen, H., Karonen, S.L., & Seppälä, M. (1988). Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *66*, 266-272.

Sung, M.K., & Bae, Y.J. (2010). Linking obesity to colorectal cancer: application of nutrigenomics. *Biotechnology journal*, *5*, 930-941. doi: 10.1002/biot.201000165.

Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum. Recuperado el 10 de mayo de 2012, de http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html

Sylvester, B.E., Huo, D., Khramtsov, A., Zhang, J., Smalling, R. V., Olugbile, S., …Olopade, O.I. (2012). Molecular analysis of colorectal tumors within a diverse patient cohort at a single institution. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, *18*, 350-359. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1397.

Thibodeau, S.N., Bren, G., & Schaid, D. (1993). Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science (New York, N.Y.)*, *260*, 816-819.

Tomozawa, S., Tsuno, N.H., Sunami, E. Hatano, K., Kitayama, J., Osada, T., …Nagawa, H. (2000). Cyclooxygenase-2 overexpression correlates with tumour recurrence, especially haematogenous metástasis, of colorectal cancer. *British journal of cancer*, *83*, 324-328.

Toyota, M., Ohe-Toyota, N., Ahuja, N., & Issa, J.P. (2000). Distinct genetic profiles in colorectal tumors with or without the CpG island methylator phenotype. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *97*, 710-715.

Tran, T.T., Naigamwalla, D., Oprescu, A.I., Lam, L., McKeown-Eyssen, G., Bruce, W.R., & Giacca, A. (2006). Hyperinsulinemia, but not other factors associated with insulin resistance, acutely enhances colorectal epithelial proliferation in vivo. *Endocrinology*, *147*, 1830-1837.

Trayhurn, P., & Beattie, J.H. (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *The Proceedings of the Nutrition Society, 60*, 329-339.

Tsilidis, K.K., Brancati, F.L., Pollak, M.N., Rifai, N., Clipp, S.L., Hoffman-Bolton, J., ...Platz, E.A. (2010). Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. *Cancer causes and control: CCC*, *21*, 1-10. doi: 10.1007/s10552-009-9428-6.

Tuynman, J.B., Peppelenbosch, M.P., & Richel, D.J. (2004). COX-2 inhibition as a tool to treat and prevent colorectal cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, *52*, 81-101.

United States Department of Agriculture (USDA). Choose my plate .gov. Recuperado el 20 de marzo de 2013, de http://www.choosemyplate.gov/food-groups/

United States Department of Agriculture (USDA). Past Food Pyramid Materials. Recuperado el 28 de abril de 2013, de http://fnic.nal.usda.gov/dietary-guidance/myplatefood-pyramid-resources/past-food-pyramid-materials

Vagefi, P.A, & Longo, W.E. (2005). Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical colorectal cancer*, *4*, 313-319.

van Rijnsoever, M., Grieu, F., Elsaleh, H., Joseph, D., & Iacopetta, B. (2002). Characterisation of colorectal cancers showing hypermethylation at multiple CpG islands. Gut, *51*, 797-802.

Vilar, E., & Gruber, S.B. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer-the stable evidence. *Nature reviews. Clinical oncology*, *7*, 153-162. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.237.

Wakai, K., Date, C., Fukui, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., ...Tamakoshi, A. (2007). Dietary fiber and risk of colorectal cancer in the Japan collaborative cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 16*, 668-675.

Wakai, K., Kojima, M., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Suzuki, K., ...Tamakoshi, A. (2005). Alcohol consumption and colorectal cancer risk: findings from the JACC Study. *Journal of epidemiology/Japan Epidemiological Association*, *15 (Suppl2)*, S-173-S-179.

Wang, D., & DuBois, R.N. (2008). Pro-inflammatory prostaglandins and progression of colorectal cancer. *Cancer Letters*, *267*, 197-203. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.004.

Wei, E.K., Ma, J., Pollak, M.N., Rifai, N., Fuchs, C.S., Hankinson, S.E., & Giovannucci, E. (2005). A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *14*, 850-855.

Weijenberg, M.P., Aardening, P.W., de Kok, T.M., de Goeij, A.F.P.M., & van den Brandt, P.A. (2008). Cigarette smoking and KRAS oncogene mutations in sporadic colorectal cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *Mutation research*, *652*, 54-64. doi: 10.1016/j.mrgentox.2007.12.008.

Weisenberger, D.J., Siegmund, K.D., Campan, M., Young, J., Long, T.I., Faasse, M.A., …Laird, P.W. (2006). CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nature genetics*, *38*, 787-793.

Wickramasinghe, S.N., & Fida, S. (1994). Bone marrow cells from vitamin B12- and folate-deficient patients misincorporate uracil into DNA. *Blood*, *83*, 1656-1661.

Willett, W.C. (2005). Diet and cancer: an evolving picture. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, *293*, 233-234.

Wilmink, A.B. (1997). Overview of the epidemiology of colorectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*, *40*, 483-493.

Woods, S.E., Narayanan, K., & Engel, A. (2005). The influence of gender on colon cancer stage. *Journal of women's health (2002)*, *14*, 502-506.

World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research.

Wu, K., Giovannucci, E., Byrne, C., Platz, E.A., Fuchs, C., Willett, W.C., & Sinha R. (2006). Meat mutagens and risk of distal colon adenoma in a cohort of U.S. men. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 15*, 1120-1125.

Wu, A.H., Shibata, D., Yu, M.C., Lai, M.Y., & Ross, R.K. (2001). Dietary heterocyclic amines and microsatellite instability in colon adenocarcinomas. *Carcinogenesis*, *22*, 1681-1684.

Zhang, H., & Sun, X. F. (2002). Overexpression of cyclooxygenase-2 correlates with advanced stages of colorectal cancer. *The American journal of gastroenterology*, *97*, 1037-1041.

Zheng, M.C., Kong, L.H., Lu, Z.H., Fang, Y.J., Pan, Z.Z., Zhu, Y.P., ...Wan, D.S. (2009). Relationship between body mass index and colon cancer. *Chinese journal of cancer*, *28*, 1-4.

Apéndice

Definiciones

Cartas de aprobación del Comité de Protección de Participantes Humanos en Investigación de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de Ponce

Cuestionario

Definiciones

A continuación las definiciones de algunos términos que se discutieron en este proyecto de investigación.

1. Epigenética- Incluye modificación de histonas, cambios en la localización de nucleosomas, ácido ribonucleico no codificante (ARN) y metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Los procesos epigenéticos no envuelven cambios en la secuencia del ADN y éstos podrían ser reversibles a diferencia de los cambios en la información genética (Bonasio, Tu y Reinberg, 2010; Curtin, Slattery y Samowitz, 2011).
2. ADN (ácido desoxirribonucleico)- Contiene la información genética usada para el desarrollo y funcionamiento de los organismos vivos y la transmisión hereditaria.
3. Mutación- Cambios en la secuencia del ácido desoxirribonucleico.
4. Microsatélite- Secuencias de ADN en las que un fragmento (va desde dos hasta seis pares de bases) se repiten de manera consecutiva. La variación en el número de repeticiones crea diferentes alelos y poseen una alta tasa de mutación, lo que los hace muy polimórficos.
5. *CpG island methylator phenotype*- Aproximadamente la mitad de todas las proteínas codificadas por genes en el genoma humano contienen regiones ricas en CG en sus promotores (*CpG islands*) (Curtin, Slattery y Samowitz, 2011). La metilación del ácido desoxirribonucleico aberrante en la forma de hipermetilación de las regiones CG resultan en la represión de

la transcripción de los genes supresores de tumores (Curtin, Slattery y Samowitz, 2011). El fenómeno de alteración de tumor vía *epigenetic silencing* asociado con hipermetilación densa de regiones CG y su compleja interacción con la modificación de la estructura de histonas provee un mecanismo para la inactivación de genes supresores de tumores o mutación (Esteller, 2008; Curtin, Slattery y Samowitz, 2011). La presencia de metilación en regiones CG en un tumor se conoce como *CpG island methylator phenotype* (Curtin, Slattery y Samowitz, 2011).

CIMP ha sido asociado con localización proximal, edad avanzada al momento del diagnóstico, sexo femenino, pobre diferenciación del tumor, inestabilidad de microsatélite, mutaciones en *BRAF*, mutaciones en *KRAS* (cánceres con microsatélite estable) y TP53 *wildtype* (Toyota et al., 2000; Hawkins et al., 2002; van Rijnsoever, et al., 2002; Samowitz et al., 2005; Ogino et al., 2006; Weisenberger et al., 2006; Curtin, Slattery y Samowitz, 2011).

6. *KRAS*- Aproximadamente el 30% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen mutaciones en *KRAS* (Prior, Lewis y Mattos, 2012). Por lo general estas mutaciones ocurren en los codones 12 y 13. En el tratamiento de cáncer colorrectal se ha observado que los pacientes con una mutación en este gen responden menos a anticuerpos que bloquean *EFGR signaling* (Baldus et al., 2010). Se recomienda el cernimiento de esta mutación en pacientes con cáncer colorrectal y el uso de anti-*EGFR*

(anticuerpos monoclonales) cetuximab y panitumumab a pacientes con fenotipo salvaje (Linardou et al., 2011).

7. *BRAF*- El *Serine/threonine-protein kinase B-raf oncogene* es importante evaluarlo debido a su prevalencia en muchos tipos de cánceres, su rol en el cáncer de colon con inestabilidad de microsatélite y sus implicaciones prognósticas y terapeúticas (Affolter et al., 2013). La mutación puntual *T1799A* es responsable de casi todas las alteraciones resultando en la sustitución de un aminoácido en la posición 600 (V600E) y causa la activación del *RAS/RAF/MPK signaling pathway* (Affolter et al., 2013). Las mutaciones *BRAF* V600E se encuentran en la mayoría de los cánceres colorrectales que tienen un fenotipo CIMP (Affolter et al., 2013). Los cánceres colorrectales con fenotipo CIMP y mutaciones en *BRAF* frecuentemente tienen inestabilidad de microsatélite elevada (hipermetilación de *MLH1*) (Affolter et al., 2013).

   La mutación en *BRAF* podría ser utilizada para cernir pacientes reduciendo pruebas muy costosas en pacientes con mutaciones germinales relacionadas al colon (Affolter et al., 2013). La mutación *BRAF* V6000E se ha asociado con un pronóstico pobre en pacientes con cáncer colorrectal y microsatélite estable (Pai et al., 2012). Además, esta mutación podría ser un marcador de resistencia a la terapia anti-*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR, por sus siglas en inglés) en enfermedad metastásica (De Roock et al., 2010).

8. p53- Es un gen supresor de tumores, localizado en el cromosoma 17 (Carson y Lois, 1995). La mayoría de los casos de cáncer colorrectal tienen mutaciones en este gen. Este gen tiene un rol en la inhibición de la proliferación celular mediante arresto del ciclo celular o induciendo apoptosis (Ryan, Phillips y Vousden, 2001). Mutaciones en el gen p53 previenen muerte celular en las células con el ADN dañado lo cual podría ser la razón de la resistencia a la quimioterapia (Schmitt y Lowe, 2002).

Ponce School of Medicine & Health Sciences
PO Box 7004, Ponce, PR 00732-7004

Tel: (787) 840-2575 Ext. 2158
Fax: (787)841-1040

Institutional Review
Board (IRB)

April 4, 2012

Dr. Carolina Alvarez
Ms. Yaritza Diaz
Public Health Program
Ponce School of Medicine & Health Sciences
Ponce, PR 00732

RE: Protocol No. 120330-CA

Dear Dr. Alvarez:

This is to acknowledge that IRB received and reviewed protocol entitled "Association between dietary patterns and DNA repair in colorectal cancer patients".

This protocol meets the exemption criteria 6.4.

This approval is valid only one year maximum, and if any information arises that IRB should know regarding the modification or event, please inform us as soon as possible.

We wish you luck in your study.

Cordially,

Simón E. Carlo, M.D.
IRB Chairman

mcs

Ponce School of Medicine & Health Sciences
PO Box 7004, Ponce, PR 00732-7004

Tel: (787) 840-2575 Ext. 2158
Fax: (787)841-1040

Institutional Review
Board (IRB)

September 4, 2013

Dr. Carolina Alvarez
Ms. Yaritza Diaz
Public Health Program
Ponce School of Medicine & Health Sciences
Ponce, PR 00732

RE: Protocol No. 120330-CA

Dear Dr. Alvarez:

This is to acknowledge that IRB received and reviewed your letter requesting extension/renewal of protocol titled "Association between dietary patterns and DNA repair in colorectal cancer patients".

This protocol meets the exemption criteria 6.4.

This approval is valid only one year maximum, and if any information arises that IRB should know regarding the modification or event, please inform us as soon as possible.

Thank you for your cooperation.

Cordially,

Simón E. Carlo, M.D.
IRB Chairman

mcs

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Cuestionario de Riesgo del Cáncer de Colon y Recto

Centro Comprensivo de Cáncer de la UPR

Le invitamos a que complete este cuestionario como parte del Estudio de Cáncer de Colon y Recto en Puerto Rico. Usted o alguien en su familia han sido diagnosticados con cáncer del colon o del recto. Las respuestas que usted proveerá nos ayudarán a entender las causas para el desarrollo del cáncer del colon y recto.

Antes de completar este cuestionario, por favor lea y firme la Hoja de Consentimiento. Complete las preguntas tan completamente como le sea posible.

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Fecha de la entrevista: mes___/ día ___/año___ Seguro Social: _____

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS:

1. Nombre:_____

   Calle/Urbanización: _____

   Ciudad: _____ País: _____ Código postal: _____

   Teléfono Res.: (___) _____ Celular: (___) _____ Tel.Trabajo (___) _____

   Email: _____

2. ¿Podríamos comunicarnos con usted para estudios futuros?, favor de indicarnos el nombre y el teléfono de 2 personas que podríamos contactar si no podemos localizarle en su dirección actual.

   Nombre: _____ Parentesco: _____

   Calle/Urbanización: _____

   Ciudad: _____ País: _____ Código postal: _____

   Teléfono: (___) _____ Teléfono Alterno: (___) _____

   Email: _____

   Nombre: _____ Parentesco: _____

   Calle/Urbanización: _____

   Ciudad: _____ País: _____ Código postal: _____

   Teléfono: (___) _____ Teléfono Alterno: (___) _____

   Email: _____

3. Fecha de nacimiento: mes ___ / día ___ / año ___ Edad actual: _____

   Edad diagnóstico: _____

4. Sexo: • Hombre • Mujer

5. • Cáncer colorrectal incidente • Cáncer colorrectal prevalente

6. Para determinar su grupo étnico, le preguntamos donde nació usted y sus padres:

País	¿En que país nació usted?	¿En que país nació su madre?	¿En que país nació su padre?
Puerto Rico			
Estados Unidos			
República Dominicana			
México			
Cuba			
Otro: _____			

7. Algunos cánceres son más comunes en personas de origen judío. ¿Tiene ascendencia judía "Ashkenazi" (del este de Europa o Rusia)?
☐ Sí ☐ No

8. a. ¿A qué raza usted pertenece?

☐ Blanca/Caucásica ☐ Negra
☐ Asiática ☐ Indio ☐ Otra (especifique) _____

b. ¿Usted es hispano? ☐ Sí ☐ No

9. Su estado civil actual es:

☐Soltero(a) ☐Divorciado(a)
☐Casado(a) ☐Viudo(a) ☐Convivo con alguien

10. El nivel educativo más alto logrado por usted es:

☐ Menos de octavo grado
☐ Noveno grado – cuarto año
☐ Diploma escuela superior
☐ Curso técnico / vocacional
☐ Grado asociado / comenzó universidad
☐ Bachillerato
☐ Maestría
☐ Doctorado
☐ Otro (especifique) _____

11. ¿Qué plan médico tiene usted?

☐ Medicare
☐ Privado (tales como Cruz Azul, Triple S, MCS, entre otros)
☐ "Advantage" de Medicare (MMM, MCS Classicare, Triple S óptimo / Preferred Medicare Choice)
☐ Seguro Médico de Veteranos
☐ Tarjeta de la Reforma
☐ Otro (especifique) _____

CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS:

12. Peso en libras: _____ Estatura en pulgadas: _____

13. **HISTORIAL DE CERNIMIENTO PARA CÁNCER DE COLON O RECTO:**

a. Colonoscopía: ☐ Sí, cuantas veces_____ ☐ No ☐ No recuerdo

b. Edad primera colonoscopía: _____

c. Fecha colonoscopía previa: mes___/día___ /año___

d. Fecha colonoscopía actual: mes___/día___ /año___

HISTORIAL PÓLIPOS COLON Y/O RECTO:

14. ¿Algún doctor le ha dicho que tiene pólipos en el colon o en el recto?
☐ Sí ☐ No (Pasar a la pregunta 15)

a. ¿Le han dicho que tiene pólipos del colon o recto en más de una ocasión?
☐ Sí, cuantas veces_____ ☐ No ☐ No recuerdo

b. ¿Qué edad tenía cuando le informaron por PRIMERA vez que tenía pólipos?_____

c. ¿Sabe el tipo de pólipos que tuvo?
☐ Benignos ☐ premalignos (adenomatosos) ☐ Otro ☐ No recuerdo

d. Le removieron pólipos en:

Colonoscopía o Sigmoidoscopía	Cirugía
☐ Sí	☐ Sí
☐ No	☐ No
☐ No recuerdo	☐ No recuerdo

e. ¿Cuándo fue la última vez que le removieron pólipos durante una colonoscopía o cirugía?
mes___/ día ___ /año___

15. Otras Condiciones del Colon y Recto:

	Diagnóstico médico		
	Sí	No	Edad de diagnóstico
Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP, por sus siglas en inglés)			
Cáncer Colorectal Hereditario No Poliposo (HNPCC, por sus siglas en inglés)			
MYH Polyposis			
Enfermedad de Crohn			
Colitis ulcerosa			

16. **HISTORIAL DE CERNIMIENTO PARA PÓLIPOS EN EL DUODENO (INTESTINO DELGADO):**

a. Endoscopía: ☐ Sí, cuantas veces_____ ☐ No ☐ No recuerdo

b. Edad primera endoscopía: _____

c. Fecha endoscopía previa: mes___/día___ /año___

d. Fecha endoscopía actual: mes___/día___ /año___

17. **HISTORIAL PÓLIPOS DUODENO:**

a. ¿Algún doctor le ha dicho que tiene pólipos en el intestino delgado (duodeno)?
☐ Sí ☐ No (Pasar a la pregunta 18)

b. ¿Le han dicho que tiene pólipos en el intestino delgado en más de una ocasión?
☐ Sí, cuantas veces_____ ☐ No ☐ No recuerdo

c. ¿Qué edad tenía cuando le informaron por PRIMERA vez que tenía pólipos en el intestino delgado?_____

c. ¿Sabe el tipo de pólipos que tuvo?
☐ Benignos ☐ premalignos ☐ Otro ☐ No recuerdo

d. Le removieron pólipos del intestino delgado en:

Endoscopía	Cirugía
☐ Sí	☐ Sí
☐ No	☐ No
☐ No recuerdo	☐ No recuerdo

e. ¿Cuándo fue la última vez que le removieron pólipos del intestino delgado durante una endoscopia o cirugía? mes___/ día ___ /año___

18. **HISTORIAL DE MEDICAMENTOS:**

Medicamentos, suplementos, vitaminas, productos naturales con o sin receta que ha usado o actualmente usa al menos una vez a la semana por más de un mes:

Nombre	Razón (¿para qué lo usa?)	¿Por cuánto tiempo?
Calcio		
Acido Fólico		
Selenio		
Multivitaminas		

19. Estos son medicamentos que contienen aspirina, *Anacin, Ecotrin, Excedrin, Bufferin, Alka-Seltzer*. ¿Usted usa alguno de estos medicamentos al menos 3 veces por semana?
☐ Sí ☐ No

20. Estos son medicamentos que contienen ibuprofen, *Advil, Motrin, Relafen, Celebrex, Lodine*. ¿Usted usa alguno de estos medicamentos al menos 3 veces por semana?
☐ Sí ☐ No

21. Las estatinas son medicamentos para bajar el colesterol. Algunos ejemplos de estatinas son: Atorvastatina (Lipitor), Ezetimitze/Simvastatina (Vytorin), Fluvastatina (Lescol), Lovastatina (Lovastatina genérica, Altoprev, Mevacor), Pravastatina (Pravastatina genérica, Pravachol), Rosuvastatina (Crestor) y Simvastatina (Simvastatina genérica, Zocor). ¿Usted usa alguno de estos medicamentos al menos 3 veces por semana?
☐ Sí ☐ No

22. **HISTORIAL PERSONAL DE CÁNCER:**

	No	Sí	Fecha	Edad del Dx	Órgano Afectado:	
¿Ha tenido Cáncer?						
Radioterapia						
					Pre-Op	**Post-Op**
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
Quimioterapia					**¿Qué medicamentos?**	
					Pre-Op	**Post-Op**
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No
					☐ Sí ☐ No	☐ Sí ☐ No

HISTORIAL QUIRÚRGICO:

23. ¿Ha tenido alguna cirugía para remover parte del intestino grueso (colon) o recto?
☐ Sí, cuántas veces _____ ☐ No

a. Esta cirugía de colon fue una remoción:
☐ Total ☐ Parcial (segmento) ☐ No recuerda

¿Qué tipo de cirugía? _____

mes___/ día ___/año___ Edad que tenía cuando tuvo la cirugía: _____

Hospital: _____

b. La segunda cirugía de colon fue una remoción:
☐ Total ☐ Parcial (segmento) ☐ No recuerda

¿Qué tipo de cirugía? _____

mes___/ día ___/año___ Edad que tenía cuando tuvo la cirugía:_____

Hospital: _____

c. ¿Va a tener una cirugía de colon o recto? ☐ Sí ☐No

¿Qué tipo de cirugía? _____

mes___/ día ___/año___ Edad al momento de la cirugía _____

Hospital: _____

d. ¿Usted tiene colostomía permanente? ☐ Sí ☐No

24. ¿Ha tenido alguna cirugía para remover su vesícula biliar? ☐ Sí ☐ No

mes___/ día ___/año___

25. a. ¿Ha tenido cirugía para remover otro tipo de cáncer? ☐ Sí ☐ No
¿Qué tipo de cirugía? _____

mes___/ día ___/año___ Hospital: _____

b. ¿Ha tenido cirugía para remover otro tipo de cáncer? ☐ Sí ☐ No
¿Qué tipo de cirugía? _____

mes___/ día ___/año___ Hospital: _____

HISTORIAL FAMILIAR:

26. Tanto la herencia genética como el ambiente pueden ser factores de riesgo para el desarrollo de cáncer. Es por esta razón que es importante determinar su relación biológica con su familia.

a. ¿Es usted adoptado/a? ☐ Sí (Pasar a la pregunta 27) ☐No

b. ¿Tiene gemelo/a? ☐ Sí ☐No ☐ ¿Cuántos? _____ Tipo:

☐ Idéntico/as
☐ Fraterno/as

c. ¿Cuántos de cada familiar siguiente tiene usted?

Hermanos: _____ Hermanas: _____ Hijos: _____ Hijas: _____

26 d. Historial familiar de primera línea:

Relación de parentesco	¿Aún vive?		Fecha de nacimiento	Fecha de muerte	Edad actual	Edad de muerte	Teléfono	Pueblo	Cáncer ¿Sí o no? ¿Dónde? Edad diag-nóstico
	Sí	No							
Mamá (Nombre y apellidos)									
Papá (Nombre y apellidos)									
Hermano 1 (Nombre y apellidos)									
Esposa (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hermano 2 (Nombre y apellidos)									
Esposa (Nombre y apellidos)									

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Relación de parentesco	¿Aún vive?		Fecha de nacimiento	Fecha de muerte	Edad actual	Edad de muerte	Teléfono	Pueblo	Cáncer ¿Sí o no? ¿Dónde? Edad diag-nóstico
	Sí	No							
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hermano 3 (Nombre y apellidos)									
Esposa (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hermano 4 (Nombre y apellidos)									
Esposa (Nombre y apellidos)									

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Relación de parentesco	¿Aún vive?		Fecha de nacimiento	Fecha de muerte	Edad actual	Edad de muerte	Teléfono	Pueblo	Cáncer ¿Sí o no? ¿Dónde? Edad diag-nóstico
	Sí	No							
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hermana 1 (Nombre y apellidos)									
Esposo (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hermana 2 (Nombre y apellidos)									

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Relación de parentesco	¿Aún vive?		Fecha de nacimiento	Fecha de muerte	Edad actual	Edad de muerte	Teléfono	Pueblo	Cáncer ¿Sí o no? ¿Dónde? Edad diag-nóstico
	Sí	No							
Esposo (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hermana 3 (Nombre y apellidos)									
Esposo (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hermana 4 (Nombre y apellidos)									

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Relación de parentesco	¿Aún vive?		Fecha de nacimiento	Fecha de muerte	Edad actual	Edad de muerte	Teléfono	Pueblo	Cáncer ¿Sí o no? ¿Dónde? Edad diag-nóstico
	Sí	No							
Esposo (Nombre y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Hijo / a Especificar (Nombres y apellidos)									
Esposo / a Especificar (Nombre y apellidos)									
Hijo 1 (Nombre y apellidos)									
Hijo 2 (Nombre y apellidos)									
Hijo 3 (Nombre y apellidos)									
Hijo 4 (Nombre y apellidos)									
Hija 1 (Nombre y apellidos)									

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

Relación de parentesco	¿Aún vive?		Fecha de nacimiento	Fecha de muerte	Edad actual	Edad de muerte	Teléfono	Pueblo	Cáncer ¿Sí o no? ¿Dónde? Edad diag-nóstico
	Sí	No							
Hija 2 (Nombre y apellidos)									
Hija 3 (Nombre y apellidos)									
Hija 4 (Nombre y apellidos)									

Historial familiar de cáncer:

26e. Complete la siguiente tabla para cada uno de sus familiares directos (incluyendo hijo/as) que ha tenido o actualmente tiene **cáncer**. Identifique la relación con usted y marque con una "X" si es del lado de su padre o de su madre. Favor de además especificar en lo posible la edad de diagnóstico y a qué edad falleció si así ocurrió.

Relación de parentesco	Lado:		Fecha de nacimiento	¿Aun vive?		Fecha de muerte	¿Fumó alguna vez?		Tipo o lugar del cáncer	Edad de diag-nóstico
	Padre	Madre		Sí	No		Sí	No		

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

HISTORIAL DE DIABETES MELLITUS:

27. a. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene diabetes? ☐ Sí ☐ No (Pasar a la pregunta 27j)

b. ¿Qué edad tenía cuando le dijeron que tenía diabetes? _____ años

c. ¿Cómo controla (maneja) usted su diabetes? Marque todas las que apliquen.

☐ Cambios en la dieta ☐ Medicamentos orales
☐ Insulina

d. ¿Toma medicamentos orales para tratar la diabetes? ☐ Sí ☐ No

27e. Marque el o los medicamentos orales que utiliza para controlar su diabetes mellitus:

Sulfonilureas	Biguanidas (Metformina)	Inhibidores alfa glucosidasa	Tiazolidineas	Meglitinidas	Derivados D-fenilalanina	Medicamentos orales combinados (gliburida + metformina)
☐ Amaryl (Glimepiride) ☐ Diabeta (Glyburide) ☐ Diabinese (Chlorpropamide) ☐ Dymelor (Acetohexamide) ☐ Glucotrol (Glipizide) ☐ Glucotrol XL ☐ Glynase Pres Tab ☐ Micronase (Glyburide) ☐ Orinase (Tolbutamide) ☐ Tolinase (Tolazamide)	☐Glucophage (Metformin) ☐Glucophage XR	☐ Glyset ☐ Precose	☐ Actos (Pioglitazone) ☐ Avandia (Rosiglitazone) ☐ Rezulin (Troglitazone)	☐ Prandin (Repaglinide)	☐ Starlix (Nateglinide)	☐ Glucovance
Otro (especifique) _____						

f. ¿Desde cuándo usa el (los) medicamento(s) oral(es) para tratar su condición?

Nombre comercial o genérico del medicamento	Tiempo de uso	
1.	meses	años
2.	_____ meses	_____ años
3.	_____ meses	_____ años
4.	_____ meses	_____ años

g. ¿Utiliza terapia de insulina para tratar la diabetes? ☐ Sí ☐ No

27h. ¿Cuál es el nombre de la(s) insulina(s) que utiliza para controlar su diabetes?

Insulina de acción rápida	Insulina de acción corta 3 ó 4 inyecciones /día	Insulina de acción intermedia 2 inyecciones/día	Insulina de acción larga 1inyección/día	Pompas de insulina (Nasal)	Pramlintide (hormona sintética amylin)	Exenatide (sintética exendin-4)	Mezcla de insulina (insulina NPH + insulina regular)
☐ Insulina aspart (Novolog) ☐ Insulina lispro (Humalog) ☐ Insulina glulisine	☐ Humulin Regular (R) ☐ Novolin Regular (R)	☐ Humulin NPH (N) ☐ Novolin NPH (N) ☐ Lente (L)	☐ Detemir (Levemir) ☐ Glargine (Lantus) ☐Ultralente (U)	☐Exubera (Insulina inhalada)	☐ Symlin (Pramlintide)	☐ Byetta (Exenatide)	☐Humulin 70/30 ☐ Novolin 70/30
Otra (especifique) _____							

27i. ¿Desde cuándo usa la terapia de insulina para tratar su condición?

Nombre comercial o genérico del medicamento	Tiempo de uso	
1.	meses	años
2.	meses	años
3.	_____ meses	_____ años
4.	_____ meses	_____ años

27j. ¿Tiene algún familiar de primera línea (padres, hermanos e hijos) que padece de diabetes?

Diabetes	Madre	Padre	Hijas	Hijos	Hermanas	Hermanos
Sí						
No						

OTRAS CONDICIONES MÉDICAS:

28. Alguna vez un médico le ha diagnosticado alguna de las condiciones siguientes:

	Diagnóstico médico		Uso de medicamentos	
	Sí	No	Sí	No
Presión arterial elevada/ hipertensión				
Colesterol elevado				
Triglicéridos elevados				

HÁBITOS SOCIALES:

28a. Historial del consumo de alcohol:

¿Toma usted bebidas alcohólicas regularmente (al menos 1 trago al mes)?

☐ No ahora, lo dejé a la edad de: _____
¿A qué edad comenzó? …….. _____

Años de consumo:…… _____

☐ Sí, Actualmente

☐ Nunca lo he hecho

Complete esta tabla si actualmente o en el pasado ha consumido bebidas alcohólicas:

Bebida	Número de tragos				¿Por cuánto tiempo (en años)?
	Al día	A la semana	Al mes	Al año	
Cerveza (1 lata)					
Vino (1 copa)					
Licor (1 bebida)					

28b. Historial del consumo de tabaco:

¿Ha fumado usted cigarrillos alguna vez en su vida? ☐ Sí ☐No
¿A qué edad comenzó? _____
☐ Lo dejé a la edad de: _____

Años de consumo:…… _____

☐ Sí, Actualmente

☐ Nunca lo he hecho

28b. Si usted fumó o fuma actualmente cigarrillos, indique para cada edad, ¿cuántos cigarrillos fumó o fuma al día (1 cajetilla = 20 cigarrillos)?

Edad (años)	Número de cigarillos fumados al día							
	Ninguno	Menos de 1 al día	1 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	Más de 50
Menos de 15								
15-19								
20-29								
30-39								
40-49								
50-59								
60-69								
70-79								
80 o más								

28b. ¿Ha consumido tabaco en alguna de estas otras formas?

	Sí	No	Cantidad de años de consumo
Masticado			
Olido			
En pipa			
Cigarro			

28c. Historial de Alimentación:

Marque la alternativa que describe con cuanta frecuencia, aproximadamente, usted comió cada tipo de alimento en el **pasado año**.

Alimento	Menos de 1 vez a la semana	1 vez a la semana	2 – 4 veces a la semana	1 vez al día	Más de 1 vez al día
Vegetales de hoja verde oscura (espinaca, lechuga romana, berro)					
Brócoli, coliflor, repollo					
Zanahoria					
Otros vegetales (maíz, tomate, habichuelas tiernas, gandules)					
Frutas o jugos cítricos (china, toronja)					
Otras frutas (manzana, pera, guineo, uva, melón)					
Lácteos (leche, queso, mantequilla, mantecado)					
Lácteos bajos en grasa (leche, yogurt, queso)					
Huevos					
Margarina					
Granos (pan, galletas X-port Soda)					
Pasta, arroz, fideos					
Productos horneados (donas, galletas, bizcochos, pastelillos)					
Carne de res, cerdo o cordero (como plato principal)					
Carnes procesadas: salchichas, jamón (pavo o cerdo), salami, "hot dogs", tocineta, corned beef, jamonilla					
Pollo no frito (como plato principal)					
Pescado o mariscos hervidos, horneados o enlatados					
Pescado					
Alimentos fritos (pollo, pescado, mariscos, cerdo, tostones, maduros, papas)					

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

Marque con una X en la casilla correspondiente la frecuencia de consumo de estos alimentos

ALIMENTOS	FRECUENCIA DE CONSUMO								
	Cantidad	Día		Semana			Mes		
		3 ó más veces al día	1 ó 2 veces al día	4 a 6 veces por semana	2 a 3 veces por semana	1 vez por semana	2 a 3 veces al mes	menos de 1 vez al mes	rara vez o nunca
Leche ¿Cuál? Especificar si es regular, 1% o 2%, de soya, fresca, de cajita _____	1 vaso (8 oz)								
Queso entero ¿Cuál? Especificar si es Americano, de papa, criollo, etc. _____	1 slice								
Queso cremoso ¿Cuál? Especificar si es queso crema, ricota, Cheese Whiz, etc. _____	1 cucharada								
Yogurt ¿Cúal? Especificar si es yogurt firme, con frutas, o liquido _____	1 vaso (6 oz)								
Brócoli, col rizada, coliflor o berro ¿Cuál? _____	1/2 taza								
Jugo de china con calcio añadido	1 vaso (8oz)								
Granos ¿Cuáles? Especificar si habichuelas, gandules, etc. _____	1/2 taza								
Cereal listo de desayuno ¿Cuáles? (Ejemplo: Special K) _____	1/2 taza								

PARA USO OFICIAL ID paciente en estudio: _____

ALIMENTOS	FRECUENCIA DE CONSUMO								
	Cantidad	Día		Semana			Mes		
		3 ó más veces al día	1 ó 2 veces al día	4 a 6 veces por semana	2 a 3 veces por semana	1 vez por semana	2 a 3 veces al mes	menos de 1 vez al mes	rara vez o nunca
Pan integral (whole wheat)	1 slice								
Crema (farina, avena, etc.)	1/2 taza								
Pizza	1 slice								
Pastelillo con queso	1 unidad								
Pasta/coditos con queso	1/2 taza								
Lasaña con queso	1 ración								
Nachos con queso	1 plato								
Cheeseburger	1 unidad								
Quesadilla de queso	1 unidad								
Tacos/Burritos	1 unidad								
Mantecado	1/2 taza								
Quesitos	1 unidad								
Chocolate de barra	1 unidad								
Pudín/Flan	1/2 taza								
Sardinas o salmón enlatado con hueso	Lata de 3 oz								
Tofu	1/2 taza								

Suplementos ¿Cuáles? Especificar si es multivitamínico, calcio, vitamina D, hierbas, etc.

	FRECUENCIA DE CONSUMO								
	Dosis	Día		Semana			Mes		
		3 ó más veces al día	1 ó 2 veces al día	4 a 6 veces por semana	2 a 3 veces por semana	1 vez por semana	2 a 3 veces al mes	menos de 1 vez al mes	rara vez o nunca
Nombre del suplemento									
1 _____									
2 _____									
3 _____									

28d. **Consumo de fibra**

¿Está actualmente consumiendo un suplemento de fibra (Citrucel, Metamucil, Ciruelax), entre otros? ☐Sí ☐ No

¿Con qué frecuencia toma este suplemento de fibra?
_____ veces al día
_____ veces a la semana
_____ veces al mes

28e. **Historial de Ejercicio**

¿Cuántas horas al día usted pasa sentado/a en el trabajo o en la casa usando la computadora, viendo televisión o leyendo? _____

¿Cuántas horas al día usted pasa haciendo ejercicio físico aparte de las actividades diarias (caminar, trotar o "joguear" [en inglés "jogging"], alzar pesas, nadar, correr bicicleta, practicar otro deporte)? _____

28f. **Historial de Trabajo**

¿Qué ocupación ha tenido la *mayor* parte de su tiempo (incluye estudiante)?

_____

¿Por cuánto tiempo?_____ ¿Hasta cuándo (fecha)? _____

¿Qué tipos de herramientas, equipo o químicos usted usó en ese trabajo?

_____

¿Cuál es su ocupación actual?

_____

¿Está actualmente hábil para trabajar? ☐ Sí ☐ No

PREGUNTAS SOLO PARA MUJERES:

29a. Historial de periodos menstruales:

¿Qué edad tenía usted cuando tuvo su primer periodo menstrual?
____ años de edad

¿Actualmente usted tiene períodos menstruales, ésto es que tuvo un periodo menstrual durante el pasado año?
☐ Sí (Pasar a la pregunta 28b) ☐ No

¿Qué edad usted tenía cuando dejó de tener sus periodos menstruales?
_____ años de edad

¿Cuál fue la razón para dejar de tener sus periodos menstruales?

☐ Menopausia natural

☐ Histerectomía

☐ Tomó medicamentos para dejar de tener sus periodos menstruales

☐ Remoción ovarios
☐ Uno ☐ Ambos

29b. Historial de cirugías ginecológicas:

¿Ha tenido usted alguna cirugía en su útero y/o en sus ovarios?

☐ SÍ, cuántas_____ ☐ No

¿Qué edad tenía usted en la primera cirugía?____

Fecha de la cirugía 1: ___mes____/día___/año

Tipo de cirugía 1:
☐ Histerectomía + Remoción de un ovario o parcial

☐ Histerectomía + Remoción de ambos ovarios

☐ Histerectomía

☐ Remoción de un ovario

☐Remoción de ambos ovarios

☐Otro: _____

☐Desconozco

¿Qué edad tenía usted en la segunda cirugía?____

Fecha de la cirugía 2: ___mes____/día___/año

Tipo de cirugía 2:

☐ Histerectomía + Remoción de un ovario o parcial

☐ Histerectomía + Remoción de ambos ovarios

☐ Histerectomía

☐ Remoción de un ovario

☐Remoción de ambos ovarios

☐Otro: _____

☐Desconozco

29c. Historial de embarazo:

¿Ha estado alguna vez embarazada? ☐ Sí ☐ No

¿Cuántas veces ha estado embarazada?
_____ número de embarazos _____ número de abortos

29d. Historial de pastillas anticonceptivas:

¿Ha utilizado usted pastillas anticonceptivas (contraceptivos orales)?
☐ Sí, actualmente
☐ Sí, pero no actualmente
☐ No

Si toma o tomó pastillas anticonceptivas ¿a qué edad comenzó a tomarla?
____ años de edad

Si utiliza pastillas anticonceptivas (contraceptivos orales ¿aproximadamente por cuánto tiempo las ha utilizado?
____ años ____ meses

29e. Historial de terapia hormonal:

¿Ha tomado usted terapia hormonal, antes conocida como terapia de reemplazo hormonal (estrógeno, Premarin o terapia combinada)?
☐ Sí, actualmente
☐ Sí, pero no actualmente
☐ No (Fin del cuestionario)

Si toma o tomó terapia hormonal ¿a qué edad comenzó a tomarla?
____ años de edad

Si toma o tomó terapia hormonal, ¿aproximadamente por cuánto tiempo las ha utilizado?
____años ____ meses

Medicamentos de terapia hormonal:

Si toma o tomó terapia hormonal, ¿cuál es el nombre y la dosis (unidades en gramos)?

Premarin	☐ .3mg/verde	☐ .625mg/roja	☐ .9mg/blanca	☐ 1.25mg/amarilla	☐ 2.5mg/azul
Ogen	☐ .625/amarilla	☐ 1.25 /roja-anaranjada	☐ 2.5/azul		
Estrace	☐ 1mg/paquete púrpura	☐2mg/paquete verde			
Estraderm	☐ .05mg/ circular	☐ .1mg/ ovalada			
Provera	☐ 2.5mg/ círculo rosado	☐ 5mg/blanca 6 lados	☐ 10mg/ círculo blanco		
Prempo	☐ .625/2.5	☐ .625/5			
Otro (especifique) _____					