



11216
UNIVERSIDAD NACIONAL 2 AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"



INCMSZ

INSTITUTO NACIONAL

DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION

FALTA DE ASOCIACION DE CANCER DE COLON Y RECTO

DIRECCION ESPORADICOS CON LA VARIANTE TERMOLABIL DEL GEN

DE LA MTHFR Y NIVELES PLASMATICOS DE ACIDO FOLICO, VITAMINA B₁₂ E INGESTA DE DIVERSAS VITAMINAS DEL GRUPO "B"

T E S I S

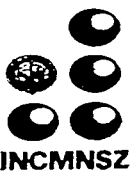
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN GENETICA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. LILIANA GARCIA ORTIZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIRECTOR DE TESIS: DR. OSVALDO M. MUTCHINICK BARINGOLTZ



MEXICO, D. F.

ASOCIACION
DE LOS
MEXICANOS
DE LA
UNIVERSIDAD

1-A
2003



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mis padres Mariano y Reina
Por la vida.
Por su cariño.
Por sus sacrificios.
Por sus enseñanzas.
Por su apoyo incondicional.

A mi hermana Leticia
Por ser mi guía.
Por ayudarme a escalar la montaña de la vida.

A Junior por los buenos ratos.

Muchas Gracias, los amo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo intelectual.

NOMBRE: Liliana García Ortiz

FECHA: 9-09-03

FIRMA: [Firma manuscrita]

Agradezco a mis amigos y compañeros del Departamento de Genética y al Instituto, por compartir sus experiencias y conocimientos profesionales y personales durante estos años, así como su interés para la realización de este proyecto; en especial a

Dr. Osvaldo M. Mutchinick Baringoltz.

Dr. Juan José Morales Suárez.

Angeles Olvera Cordero.

Gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

También deseo agradecer a
Dr. Antonio Marín López y Dra. Lilia R. Trueba Olmos
Por sus valiosos consejos.

Gracias.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ÍNDICE

	Páginas
INTRODUCCIÓN	
Cáncer Colorectal	1
Epidemiología	1
Epidemiología en México	2
Histología	4
Lesiones Premalignas	4
Estadios del Cáncer Colorectal	6
Etiopatogenia	6
Factores Mutagénicos	8
Factores Moleculares	8
Factores Dietéticos	10
Consumo de Alcohol	10
Consumo de Carnes y Vegetales	12
Consumo de Fibra	13
EL PAPEL DE LAS VITAMINAS.	
Folatos	13
Vitamina B ₁₂ (Cobalamina)	15
Vitamina B ₆ (Piridoxina)	17
Vitamina B ₂ (Rivoflavina)	18
FACTORES MOLECULARES RELACIONADOS CON FACTORES DIETÉTICOS	
La enzima MTHFR y su papel en Cáncer Colorectal Esporádico	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
HIPÓTESIS	25
OBJETIVOS	
General	25
Específicos	25

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

	Páginas
SELECCIÓN DE LA MUESTRA	26
DISEÑO DEL ESTUDIO	26
Criterios de Inclusión	27
Criterios de Exclusión	27
METODOLOGÍA	28
Toma de Muestra	28
Determinación de Acido Fólico y Vitamina B ₁₂ plasmáticos	28
<i>Estudios de Biología Molecular.</i>	28
Extracción de ADN	28
Detección de la Mutación	29
Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)	29
Digestión con Enzimas de Restricción	29
Determinación de las Variantes Genotípicas del gen de la 5,10-MTHFR para la mutación C677T	29
ENCUESTAS	30
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	42
ANEXO 1	46
ANEXO 2	56
ANEXO 3	61
BIBLIOGRAFÍA	63

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CANCER COLORECTAL

El cáncer colorectal (CCR) es el resultado de una proliferación anormal de las células que forman parte del tejido del colon y recto, que no responden adecuadamente a las señales que controlan su crecimiento y división y que pueden extenderse a diferentes tejidos a través del sistema circulatorio o linfático dando lugar a metastasis. (98)

EPIDEMIOLOGIA

El CCR constituye un problema mundial de salud pública, siendo el cáncer más común del tracto gastrointestinal sólo después del cáncer gástrico.

Desde un punto de vista general, el CCR representa el 13% al 15% de todos los cánceres y en Estados Unidos ocupa el segundo lugar de frecuencia entre las neoplasias malignas primarias, después del cáncer broncogénico (93, 96)

El 80% de los CCR se consideran esporádicos y el 20% restante son hereditarios. Este último es considerado así si muestra un patrón de herencia mendeliano o si cumple con los criterios de Amsterdam, los cuales se mencionan a continuación: 1) Al menos tres familiares afectados con CCR. 2) Al menos uno de ellos que sea familiar de primer grado. 3) Que se haya excluido el diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar y 4) Que la edad de comienzo en alguno de los familiares fuera menor a los 50 años, de lo contrario es considerado esporádico. (105)

En el sexo masculino, el CCR ocupa el tercer lugar en frecuencia precedido por el cáncer pulmonar y el de próstata en el sexo femenino también ocupa el tercer lugar en frecuencia después del cáncer cervicouterino y el de mama. El cáncer de recto es ligeramente más común en hombres (1.73:1) mientras que el cáncer de colon predomina en mujeres (1.34:1) (96, 103)

A través de diversos estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos se ha calculado que el 90% de los casos de CCR esporádicos ocurren entre los 50 y 60 años de edad y solo del 5% al 8% sucede en individuos menores de 40 años, mientras que la edad de comienzo en casos hereditarios ocurre más frecuentemente en la 3ª década de la vida (103) La frecuencia del CCR presenta variaciones étnicas y geográficas, siendo mayor la incidencia en países industrializados como EEUU, Nueva Zelanda y el continente Europeo, con tasas de 23 a 32 por 100,000 habitantes en comparación con

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

países en desarrollo, como Costa Rica, Colombia, Irán, Nigeria y Bolivia, con tasas menores de 15 por 100,000 habitantes. Cifras extremas se han observado en algunas áreas de la Unión Americana con una incidencia de 35.8 casos por 100,000 habitantes, en comparación con Nigeria donde es de 3.4 casos (99).

Los estudios en inmigrantes de Japón y del Este y Norte de Europa han demostrado que existe un incremento en la incidencia de CCR en poblaciones que emigran de áreas de menor a mayor incidencia, ya que con el tiempo estos individuos presentan el mismo riesgo que los habitantes de estas áreas de mayor frecuencia. Un ejemplo lo constituye la población japonesa que presenta una incidencia de 6 a 8 casos por 100,000 habitantes, mientras que los japoneses que migran a Hawai, muestran una incidencia 2.5 veces mayor la cual es similar a la de los blancos residentes en Hawai. Los mismos estudios concluyen que esto podría deberse al cambio en los hábitos dietéticos adaptando hábitos occidentales como son dietas ricas en colesterol y grasas aunado a un bajo consumo de fibra (85), indicando que los factores dietéticos tienen importancia etiológica en el desarrollo de CCR.

Trabajos realizados recientemente en población caucasica de Estados Unidos muestran una disminución en la incidencia de CCR lo cual podría estar relacionado a un incremento en la ingesta de fibra y disminución en el consumo de grasas saturadas y colesterol (71). Además, se ha reflejado una disminución de las tasas de mortalidad debido probablemente al avance en las técnicas quirúrgicas, en las terapias adyuvantes y a la creación de programas de prevención y diagnóstico precoz (87).

Otros estudios enfocados a investigar los factores dietéticos y hábitos de vida han mostrado que dos grupos religiosos, los mormones y adventistas del 7° día, han presentado un menor riesgo de CCR, ya que sus tasas de mortalidad son del 0.52 a 0.81. Esto se ha asociado a que ellos se abstienen del consumo de alcohol y tabaco y mantienen dietas ricas en fibra (87, 96).

EPIDEMIOLOGIA EN MEXICO

El panorama epidemiológico de México en los últimos años ha experimentado cambios precipitados debido a una disminución de la mortalidad de enfermedades infecciosas, incremento de la población y aumento en la esperanza de la vida, lo cual ha favorecido a que un mayor número de individuos estén en riesgo de padecer

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

enfermedades neoplásicas. (74, 106) Desde 1990 los tumores malignos ocupan la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares.

En cuanto al CCR, el cambio de hábitos alimenticios, de lo cual se hablará más ampliamente en otra sección de este texto; la exposición a conductas de riesgo como el tabaquismo, el alcoholismo, la obesidad y el sedentarismo han aumentado la frecuencia de esta enfermedad, modificando en poco tiempo el esquema de morbilidad y mortalidad, el cual había permanecido en una meseta durante muchos años (10, 106)

De 1950 a 1980 la tasa de mortalidad se incrementó en forma importante, ya que pasó de 32.4 a 41.8 por 100 000 habitantes, llegando en 1998 a una tasa de 54.7 por 100 000.

En 1998 la frecuencia de cáncer de colon en el sexo masculino ocupó el octavo lugar y la de recto el decimosexto. En el sexo femenino la frecuencia permaneció en el noveno y decimonoveno lugar respectivamente (46, 60, 74, 79, 106)

Actualmente en nuestro país el CCR ocupa el 5º lugar general en mortalidad por cáncer y el 2o lugar en frecuencia de los tumores del tubo digestivo, después del de estómago (81). Un estudio de tipo retrospectivo realizado por Tovar-Guzman en 1998 (74), reportó que la tasa de mortalidad estandarizada (TME) por edad para CCR en el periodo comprendido entre 1980-1993 fue significativamente mayor en mujeres que en hombres (1.8 vs 1.55 x 100 000) ($p < 0.0001$). También se observó que existía una gran variabilidad regional en cuanto a la mortalidad, ya que la TME fue mayor en los Estados del Norte de la República. El Estado de Baja California tuvo el mayor riesgo (TME 1.69, IC del 95% de 1.55 – 1.83) comparado con los Estados de Guerrero y Quintana Roo que presentaron un menor riesgo (TME 0.5, IC del 95% de 0.44 – 0.56 y TME 0.5, IC del 95% de 0.31 – 0.70 respectivamente). Considerando que los Estados del Norte son los que han tenido un mayor desarrollo industrial y económico, los autores concluyen que los factores ambientales y estilos de vida podrían ejercer una influencia en el riesgo de CCR (10).

Doce años atrás se publicó un estudio realizado en la ciudad de México que concluyó que la frecuencia del CCR varió en cinco instituciones de salud estudiadas, siendo más frecuente en el Hospital Español y en el Centro Hospitalario 20 de Noviembre que en el Hospital General, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y en el Hospital Juárez; este hecho no tuvo una explicación satisfactoria, sin embargo se concluyó que la población hospitalaria de las instituciones con mayor

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

frecuencia de CCR había consumido dietas más abundantes en grasa y proteínas y escasas en fibra (81).

HISTOLOGIA

El adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (90-98%) de CCR. El CCR se puede clasificar en 3 grados, bien diferenciado, moderadamente diferenciado y mal diferenciado. Los tumores bien diferenciados mantienen la estructura glandular con la polaridad del núcleo conservada, semejando el epitelio adenomatoso displásico, por el contrario los tumores mal diferenciados son estructuras sólidas con pérdida de polaridad y gran pleomorfismo del núcleo. A pesar de que la clasificación del CCR en grados histológicos puede tener utilidad como factor pronóstico, su principal limitación es la subjetividad, ya que dicha clasificación depende en gran medida del criterio específico del patólogo (50, 102).

El adenocarcinoma mucinoso representa aproximadamente el 17% de los CCR y se caracteriza por acumulación de mucina en el espacio extracelular. Es más frecuente en individuos jóvenes, predomina en el colon derecho y tiene peor pronóstico que los adenomas no mucinosos.

Un subtipo de adenocarcinoma mucinoso especialmente agresivo, aunque muy poco frecuente (1- 3%), es el adenocarcinoma de células en "anillo de sello", con una típica acumulación de mucina intracitoplasmática que desplaza el núcleo a un extremo de la célula provocando crecimiento intramural sin afectar a la mucosa.

Otros tipos histopatológicos infrecuentes (menos del 1%) son el carcinoma escamoso, adenoescamoso y carcinoma de células pequeñas, este último es más agresivo que el adenocarcinoma y con una gran tendencia a generar metástasis linfática y hepática (96).

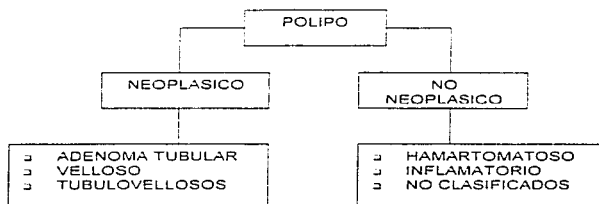
LESIONES PREMALIGNAS

Se estima que entre el 50% y 90% de los CCR se originan a partir de pólipos neoplásicos o también llamados adenomas. Diversos datos sostienen esta teoría, como el hecho de que pueden encontrarse en un mismo pólipo zonas con diferentes grados de

TRFCS CON
FALLA DE ORIGEN

displasia (incluyendo carcinoma in situ) y por el contrario, un CCR en estadio precoz puede tener zonas de adenoma en su interior. Determinadas alteraciones genéticas son más frecuentes a medida que avanza el proceso de transformación maligna, lo que indica una posible secuencia adenoma → carcinoma, la cual se detallará más adelante (102).

El pólipo es un término clínico inespecífico que describe cualquier proyección desde la superficie de la mucosa intestinal, sea cual sea su naturaleza histológica (34, 77). Regularmente son clasificados de acuerdo a su aspecto histológico de la siguiente forma.



Los adenomas tubulares constituyen el 75% de todos los pólipos neoplásicos, seguidos por los tubulovelloso en un 15% y los vellosos en 10%. El grado de malignidad de los pólipos neoplásicos guarda relación con su tipo y tamaño. Es así, que la tasa de malignidad para los adenomas tubulares es del 5%, en comparación con el 40% para los vellosos y 22% para los tubulovelloso. Los carcinomas invasores son raros en pólipos menores de 1 cm de diámetro y la frecuencia aumenta conforme se incrementa su tamaño (52, 102). Al respecto los doctores Gallo y Candelaria (23) han reportado en población mexicana frecuencias de carcinoma *in situ* de 17%, 14% y 1% en pólipos vellosos, mixtos y adenoma tubular respectivamente, especialmente en pólipos mayores de un centímetro.

Por otro lado Demeter y Freeark en una serie de 757 casos de cáncer de colon, postularon que la evolución de una neoplasia de colon, a partir de un adenoma, toma de 5 a 15 años, por lo que los tumores metacrónicos (cualquier carcinoma del colon detectado

después de 6 meses de haberse diagnosticado el tumor primario y con una localización diferente a éste) descritos en un lapso menor pudieran corresponder más bien a lesiones sincrónicas no diagnosticadas. (Denominas así a las neoplasias localizadas en dos o más sitios diferentes del colon al tiempo del diagnóstico o durante los primeros 6 meses posteriores al diagnóstico de la primera neoplasia)

Gilbertsen demostro que en pacientes bajo vigilancia que les eran detectados pólipos rectales y se sometían a su extirpación, la frecuencia de cancer fue mas baja en comparacion con los individuos a los que no se les extirpaban dichos pólipos. (42, 43, 64)

Por lo anterior es conveniente tener en cuenta una lista de características para pólipos hiperblásicos con mayor riesgo de desarrollar CCR. la cual podria incluir 1) número mas de 20, 2) tamaño mas de 10 mm, 3) localización en el colon proximal, 4) presencia de alto grado de displasia, 5) adenomas accesorios, 6) familiar de primer grado con pólipos hiperplásicos, 7) familiar de primer grado con cáncer de colon. (31)

ESTADIOS DEL CCR

La importancia de estadificar el CCR radica en el hecho de que éste es el principal factor que determina el enfoque terapeutico así como el pronostico del paciente. Ante la sospecha clinica de CCR se requerira un estudio diagnostico de extensión y anatomo-patológico. La primera clasificación se elaboró en 1932 y los agrupaba según su localización en estadios A, B y C. Posteriormente, Dukes la modificó de acuerdo al nivel de afección de la pared y el número y localización de ganglios afectados y definió un cuarto estadio, el "D". Variaciones posteriores de esta clasificación descrita por Dukes han dado como resultado una mejor definición de la extensión local del tumor, tanto para el estadio B como para el C (102) y es desde 1973, que la clasificación de Astler y Collier modificada (ACM) es considerada de referencia para muchos autores en la estadificación del CCR (99, 102). En la tabla 1 se presenta dicha clasificación.

FFCS CON
FALLA DE ORIGEN

ETIOPATOGENIA

Se ha postulado que la etiología del CCR es multifactorial ya que intervienen diversos procesos genéticos que pueden estar influenciados por algunos factores ambientales.

Tabla 1. Clasificación de Dukes modificada por Astler y Colfer para cáncer colorectal

Tipo de Dukes	Estadio de la neoplasia.
A	Limitada a la mucosa.
B1	Con extensión a la muscular propia, pero sin traspasarla, ganglios (+).
B2	Infiltración de toda la pared, ganglios (-).
B3*	Infiltración de toda la pared, con adherencias o invasión a órganos o estructuras adyacentes, ganglios (-).
C1	Limitada a la pared, ganglios linfáticos (+).
C2	Todas las capas de la pared, ganglios (+).
C3*	Todas las capas de la pared, ganglios linfáticos (+), invasión a órganos o estructuras adyacentes.
D	Con metastasis a distancia.

Anatomía Patológica 4ª ed. pp 548 y Ann Surg. December 1984. vol 200. No. 5 585 - 590 *

Gardner fue uno de los primeros en mostrar la asociación del CCR con la presencia de múltiples pólipos en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, fue hasta la década de los 60's y los 70' s cuando se relacionaron varios síndromes polipoides con alteraciones cromosómicas y moleculares, como son la poliposis adenomatosa familiar y sus variantes el síndrome de Gardner y Turcot así como el cáncer colorectal hereditario no poliposico. Esta agrupación de síndromes estimuló a la búsqueda de alteraciones cromosómicas y es en 1985 cuando Herrera (94) reporta una deleción de una región del cromosoma 5 en un paciente con síndrome de Gardner. Este hallazgo sirvió de base a Vogelstein para la postulación del proceso multiseccuencial involucrado en la génesis de CCR (46, 105)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES MUTAGENICOS

El fenómeno de carcinogénesis puede ser iniciado por una variedad de eventos que pueden causar mutaciones somáticas. Dentro de estos factores etiologicos se encuentran los fecapentanos que son compuestos mutagénicos potentes encontrados en las heces humanas y se piensa que son producidos por la microflora del intestino grueso. Las concentraciones de estos fecapentanos pueden disminuir con el consumo de fibra, vitamina C y E (96). A través de varios estudios realizados en poblaciones con baja incidencia para CCR se ha sugerido que existe una asociación positiva entre el nivel de fecapentanos y la incidencia de pólipos colónicos, que en conjunto podrían promover el inicio del CCR.

Los 3-cetoesteroides son otro grupo de promotores o iniciadores tumorales que derivan de los productos metabólicos del colesterol. Estos inducen daño genético en cultivos celulares y han sido identificados en heces humanas, con una mayor concentración en personas con alto riesgo para CCR (96).

FACTORES MOLECULARES

Los primeros estudios moleculares llevados a cabo por diversos autores, entre ellos Kinzler y Vogelstein, trataban de explicar un modelo de carcinogénesis para CCR. Este modelo fue descrito por primera vez en 1990 por Fearon, donde explica que existen microdeleciones en oncogenes (*K-ras*) y genes supresores de tumor (APC, MCC, DCC y p53), observadas durante las diversas fases de progresión tumoral (26) esto es, desde el epitelio colónico normal hasta la fase de carcinoma invasivo y metastásico como se muestra en la figura 1 (29, 69).

Con todos estos antecedentes, se hipotetizó que probablemente existía una predisposición hereditaria para CCR y los mejores ejemplos están representados por el cáncer de colon hereditario no poliposico (HNPCC por sus siglas en ingles) el cual es más frecuente en el colon proximal y está asociado a mutaciones germinales en algunos genes que codifican para enzimas involucradas en la reparación del ADN (hMLH1, hMSH2,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hPMS1, hPMS2) (47, 84) así como la poliposis adenomatosa familiar (FAP) asociada con mutaciones germinales del gen APC (105). Otros casos de CCR no tienen un componente hereditario bien reconocido ya que no cumplen con los criterios propuestos para CCR hereditario, por lo tanto son considerados como casos esporádicos. Estos casos probablemente resulten de una serie de mutaciones somáticas de las cuales cuatro eventos genéticos han sido descritos en el aspecto molecular incluyendo activación del oncogen *ras* e inactivación de genes supresores de tumor en los cromosomas 5q (genes APC y MCC), 17p (gen *p53*) y 18q (DCC, DPC4 y J1V13;MADR2) (5, 39)

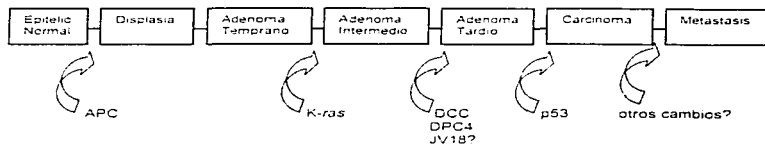


FIGURA 1. Modelo molecular de carcinogénesis en CCR.

APC de adenomatous polyposis coli. *K-ras* mutado en el 50% de los casos. DCC de deletado en cancer de colon. DPC4 de deletado en cancer pancreático en el gen 4. J1V18 uno de los genes que actúa a nivel celular a través del factor transformador de crecimiento- β . *p53* considerado un gen supresor de tumor. Involucrado en estos procesos en algunos pacientes se incluye el gen MCC (mutado en cancer de colon) (46, 96, 105)

El gen APC es especialmente importante debido a que se encuentra mutado en mas del 80% de las neoplasias de CCR esporádico (22, 56, 100), por lo que parecen ser el pivote desencadenante de los eventos en la tumorigénesis colorectal con la consecuente activación de otras mutaciones, resultando una expansión clonal y desorganización celular progresiva.

Como se mencionaba anteriormente, otro de los mecanismos etiopatogénicos del CCR son mutaciones en los genes de reparación del ADN. En las células de mamíferos existen varias vías de reparación, dos de ellas son la reparación por excisión de nucleótidos que elimina un segmento de la cadena de ADN que contiene cierto tipo de lesiones (como los dímeros de pirimidinas) en la cadena que se transcribe (100) y el sistema de reparación por error de alineamiento (*mismatch*), que repara las bases mal pareadas como resultado de errores durante la recombinación o replicación. Los defectos

en estas vías ocasionan síndromes de susceptibilidad al cáncer como el síndrome de Li Fraumeni y el síndrome de Lynch.

Varios estudios genéticos y bioquímicos se han llevado a cabo para la identificación de los genes homólogos bacterianos mutL y mutS, hMLH1 y hMSH2 en humanos, implicados también en la reparación del ADN. Hasta el momento cuatro genes de reparación en humanos parecen ser los más importantes, hMLH1, hMSH2, hPMS1 y hPMS2, localizados en los cromosomas 2p22, 3p21, 2q31 y 7p22, respectivamente.

Estos genes codifican un complejo enzimático que reconoce bases mal apareadas, inserciones o deleciones y posteriormente sintetiza nuevos nucleótidos para poder reparar el error (14). Si estos no son funcionales las mutaciones en el ADN se van acumulando, lo que genera una inestabilidad genética creciente. En pacientes con síndrome de Lynch (cáncer de colon familiar no polipoides) se han detectado mutaciones puntuales de estos genes en línea germinal en más del 90% de los casos. Además, los tumores en estos pacientes presentan pérdida de heterocigosidad en el otro alelo, inactivándose así las dos copias del gen. Un 15% de los CCR esporádicos pueden tener mutaciones en algunos de estos genes, sin existir mutaciones en las células germinales (97).

FACTORES DIETÉTICOS

CONSUMO DE ALCOHOL

En 1957, Stocks fue el primer autor en informar que existía un elevado riesgo (aunque no estadísticamente significativo) de CCR en individuos que ingerían cerveza diariamente en comparación con los abstemios.

A partir de este estudio muchos otros han mostrado esta asociación a través de encuestas para el cálculo del consumo promedio de cerveza, vino, brandy y otros licores durante el año previo a su diagnóstico. La ingesta de alcohol ha sido medida en gramos, mililitros por día, tragos por día o por semana y kilogramos por año. La frecuencia del consumo (ninguna, infrecuente, ocasional o diario) también ha sido utilizada (60).

En algunos estudios de tipo ecológico donde relacionaron el consumo de alcohol con el riesgo para CCR se encontró una asociación positiva, siendo similar en hombres y mujeres; con excepción de un estudio en donde la mortalidad por CCR se relacionó con el

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tipo de bebida consumida. Así, los hombres que bebían cerveza u otra bebida y las mujeres que bebían únicamente cerveza tuvieron una correlación significativa.

Por otra parte en otros estudios de cohorte ninguno mostró una asociación significativa. Solo en dos de éstos se incluyeron mujeres, en uno de los cuales tampoco hubo diferencias cuando se compararon mujeres alcohólicas con la población general del Reino Unido (60)

En un estudio realizado en adultos japoneses que ingerían alcohol diariamente, hubo un incremento de 5 veces en el riesgo de mortalidad por cáncer en el sigmoides en comparación con los abstemios y no hubo ninguna asociación cuando se comparó con cáncer de colon proximal (60)

En 3 de 5 estudios de casos y controles que incluyeron hombres y mujeres también reportaron una asociación positiva. En Nebraska el riesgo de desarrollar CCR mostró una elevación de al menos 2.7 veces en individuos que consumían cervezas comerciales en comparación con los abstemios. Sin embargo, no hubo asociación con las cervezas de fabricación casera o algún tipo de vino. Por su lado Survey mostró una asociación positiva entre CCR y cualquier tipo de bebida alcohólica en hombres pero no en mujeres. Longnecker reportó que la asociación entre el consumo de 5 o más tragos de alcohol por día con cáncer de recto o de colon derecho se presentaba solamente en los hombres que tenían menores ingestas de calcio (RR=1.5 en recto y 2.2 en colon derecho) versus los que tenían mayores ingestas. También mostró el mismo efecto con la vitamina D (RR= 1.7 en recto y 2.0 en colon) (60)

En el año de 1990 se publicó un estudio que lleva por nombre "Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global Perspective" (88) en el cual se explica que existen evidencias convincentes del incremento en el riesgo de diferentes tipos de cáncer (entre ellos el CCR) con un mayor consumo de alcohol (American Institute for Cancer Research, 1997). Los mecanismos que podrían estar involucrados en el efecto carcinogénico del alcohol incluyen la participación de enzimas involucradas en la conversión de procarcinógenos a carcinógenos (88). Sin embargo, un efecto indirecto del consumo de alcohol podría estar también mediado por la deficiencia de otros nutrientes tales como el folato, zinc y vitaminas del complejo B, ya que la ingesta de alcohol podría afectar la absorción intestinal, el metabolismo y la excreción renal de estas vitaminas, pudiendo interferir con la metilación del ADN y la biosíntesis del timidilato, el cual es un precursor de la timidina y síntesis de ADN.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

También se ha sugerido que el acetaldehído derivado del etanol es un metabolito clastogénico el cual dentro de esta vía metabólica es la causa principal de daño al ADN (11, 69, 70).

Aunque parece haber una clara asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo para CCR, debe tomarse en consideración que muchos de estos estudios no cuentan con métodos adecuados para el cálculo de las ingestas de alcohol, además de que la preferencia del tipo de bebida varía entre hombres y mujeres, por lo que no son grupos comparables (60).

CONSUMO DE CARNES Y VEGETALES

En contraste con dietas vegetarianas, las dietas ricas en carnes y sus derivados están asociadas con el incremento en el riesgo de CCR. (32, 60). Sin embargo, los resultados no han sido consistentes ya que en estudios de cohortes se ha observado que el mayor consumo de carnes incrementó de 2 a 3 veces el riesgo para CCR (48, 87), mientras que los estudios de casos y controles no han reportado alguna asociación. (3, 44)

Las aminas heterocíclicas son compuestos que resultan del asado o fritura de las carnes rojas a altas temperaturas, un ejemplo de éstos son los benzo-a-pirenos, que en experimentos animales se ha postulado que son carcinógenos para la mucosa intestinal (70). Pero aún no está claro, que componente de la carne es el responsable para esta asociación.

La inconsistencia de todos estos datos podría explicarse por los diferentes métodos de preparación de los alimentos usados en diversas poblaciones, pues estos influyen en el contenido de compuestos mutagénicos y carcinogénicos.

Otra interpretación es que existe heterogeneidad genética entre las poblaciones estudiadas, ya que estos compuestos mutagénicos son metabolizados por enzimas del grupo de las N-acetiltransferasas, principalmente NAT-2, con actividad genéticamente variable entre poblaciones (32).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONSUMO DE FIBRA

El consumo de fibra es otro de los factores importantes que han sido relacionados con la etiología del CCR. Burkitt en 1971 fue uno de los primeros investigadores que habló acerca de la "hipótesis de la fibra". Esta puede reducir el contacto entre la mucosa intestinal y el potencial carcinogénico y/o promotor, diluyendo el contenido intestinal o disminuyendo el tiempo del tránsito. La fermentación microbiana de las fibras en el colon ocasiona la producción de ácidos grasos volátiles y un pH luminal bajo lo cual reduce el riesgo para el desarrollo de tumores. Burkitt basó su hipótesis en estudios acerca de los estilos de vida dietéticos en diversas poblaciones, encontrando que las dietas en África y otras áreas menos desarrolladas tienen alto consumo de fibra y bajo contenido de carbohidratos refinados en contraste con los países occidentales (Estados Unidos principalmente) (82).

Los modelos en animales proponen la falta de consistencia con respecto al efecto de la fibra en la carcinogénesis del colon, ya que muestran una relación negativa entre ésta y CCR (30).

EL PAPEL DE LAS VITAMINAS.

Otros de los factores dietéticos relacionados con CCR incluyen las vitaminas B₆, B₁₂ así como la metionina que juegan un papel importante en el metabolismo de los folatos. Se postula que una dieta con bajo contenido de éstos reduce indirectamente los niveles de S-adenosil metionina (S-AM), la cual es una enzima necesaria para la metilación del ADN. La consecuente hipometilación debido a dietas pobres en metilos y ricas en alcohol induce labilidad del ADN provocada por interferencia con la biosíntesis del timidilato, lo cual condiciona que erróneamente se incorpore uracilo en vez de timina al ADN. Esta sustitución favorece las rupturas cromosómicas que son hallazgos comunes en las células tumorales de CCR (12, 13).

FOLATOS

El folato también conocido como pteroilmonoglutamato actúa como coenzima en el transporte de fragmentos de carbón único en el metabolismo de los aminoácidos y la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

síntesis de ácidos nucleicos. El compuesto sintético, el ácido fólico (AF), se estableció como un elemento esencial en la dieta en 1946.

Esta vitamina (AF) también conocido como folacina y ácido pteroilglutámico, es una sustancia cristalina, amarilla que pertenece a un grupo de compuestos conocidos como pterinas (que se encuentran en el pigmento de las alas de la mariposa y su nombre procede de la palabra griega ala). En su forma de ácido libre, es insoluble en agua fría, pero en la sal disódica es más soluble.

Los folatos se presentan en 150 formas diferentes. Casi todos se encuentran en los alimentos en forma reducida, es labil y se oxida con facilidad. El 50% a 95% se pierde durante la preparación y procesamiento casero de alimento.

Sólo los monoglutamatos se absorben en el intestino delgado. El folato, que suele presentarse en la forma de poliglutamato en los alimentos, se descompone a la forma de monoglutamato a través de la enzima conjugasa de folic del páncreas y la conjugasa de la mucosa de la pared intestinal, para a continuación absorberse por un transporte activo. Un porcentaje pequeño se absorbe por difusión pasiva sensible al pH. La biodisponibilidad del folato en una dieta típica es casi la mitad de la del ácido fólico cristalino (101).

Durante la absorción o después de la misma, el ácido monoglutámico se transforma a ácido metiltetrahidrofólico y se almacena. No se ha aclarado la cantidad exacta de folatos que se absorben de los alimentos, pero se supone que se aprovecha todo el ácido fólico libre y una buena parte de los poliglutamatos. En presencia de NAD, el ácido fólico se reduce a ácido tetrahidrofólico (THFA) que se une con una unidad de carbono para formar ácido formil tetrahidrofólico, que es mucho más estable.

El ácido THFA es un portador del formil de carbono único o grupos metilo. Tiene una acción importante en la síntesis de las purinas guaninas, adeninas y de la pirimidina timina, que son compuestos que se utilizan para la formación de nucleoproteínas: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), que son esenciales para la división celular (104).

El folato es esencial para la formación de eritrocitos y leucocitos en la médula ósea y para su maduración. Sirve como transportador de carbono único para la formación del grupo hem.

Por lo anterior, se puede sugerir que la protección del folato en CCR podría estar relacionada con la disponibilidad de purinas y pirimidinas para la síntesis de ADN, permitiendo una reparación eficiente, sin la incorporación de uracilos al ADN. Una disminución en las concentraciones de folato junto con la deficiencia de la enzima MTHFR

TRFCS CON
FALLA DE ORIGEN

causa hiperhomocisteinemia ocasionando a su vez una remetilación de homocisteína a metionina, que podría causar hipometilación del ADN, lo cual esta relacionado con carcinogénesis (11,13).

Se ha establecido que la cantidad dietética diaria recomendada de folato es de 3µg/Kg de peso corporal, equivalente a la ingesta promedio en poblaciones estadounidense y canadiense. Aunque casi el 10% de la población americana tienen bajas reservas de folato, no causan signos de carencia y se supone que las raciones son suficientes para el almacenamiento y las necesidades diarias. Las ingestas diarias promedio de estos adultos entre 19 y 74 años en el National Health and Nutrition Examination Survey (NHNES 1969) II fueron de 242µg para todos los participantes, 281µg en varones y 250µg en mujeres. En una muestra del 10% de esta población de 20 a 74 años de edad, el 12% tenía valores séricos bajos de folato y el 8% el eritrocitario (104).

Las fuentes ricas en folatos son el hígado, habas verdes, frijoles lentejas y vegetales de hoja verde oscuro frescos, en especial espinaca, espárragos o brócoli, la carne de res magra, las papas y pan de trigo entero. Las fuentes con menor aporte incluyen la mayor parte de las carnes, la leche, huevos, casi todas las frutas excepto los cítricos y los vegetales de raíz (108).

Estudios observacionales y epidemiológicos indican que las dietas pobres en folatos tienen relación con el incremento en el riesgo de pólipos adenomatosos, en su recurrencia (92) y en cáncer de colon (3, 20, 21).

VITAMINA B₁₂ (Cobalamina)

La vitamina B₁₂ se aisló del extracto hepático en 1948 y se identificó como el factor extrínseco de los alimentos, eficaz en el tratamiento de la anemia perniciosa. De los varios compuestos de cobalamina diferentes que presentan actividad de vitamina B₁₂, las formas más activas son cianocobalamina e hidroxycobalamina.

La vitamina B₁₂ es una sustancia cristalina roja hidrosoluble. Su color rojo se debe a la presencia del metal pesado cobalto, que esta quelado en un anillo tetrapirrol grande muy similar al anillo de porfirina del grupo hem.

La vitamina B₁₂ se destruye lentamente por el ácido diluido, álcalis, luz y agentes oxidantes o reductores. Durante el cocimiento se conserva casi el 70% de la actividad de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

la vitamina. La cianocobalamina es la forma mas estable; en consecuencia, la forma en que la vitamina se produce comercialmente a partir de la fermentación bacteriana (101).

La cobalamina se libera de sus uniones peptidicas por medio del ácido clorhídrico en el estómago. Sin embargo, se absorbe mal en el intestino a menos que se encuentre el factor intrínseco en la secreción gástrica. éste se combina con la cobalamina y en forma unida se absorbe en las membranas del ileon a través de un receptor el cual se transporta al interior de las células en vesículas pinociticas, para lo cual se requiere calcio. Después de su absorción la cobalamina se transporta a diversos tejidos unida a las proteínas sericas llamadas transcobalamina I y II. La concentración mas alta se encuentra en hígado y en cierto grado en riñones, de donde se libera según las necesidades de la médula ósea y otros tejidos (57).

El depósito corporal de la vitamina ($\approx 200\mu\text{g}$) es esencial. Además, su recirculación enterohepática de la bilis y otras secreciones intestinales reduce la ingestión dietética necesaria a cantidades muy pequeñas. En consecuencia quizá se requieran 5 a 5 años para que se presenten los síntomas de carencia después de la restricción de las fuentes naturales de la vitamina. Cualquier exceso en la ingestión se elimina por la orina.

La cobalamina es esencial para la función normal del metabolismo de todas las células, en especial del aparato digestivo, médula ósea y tejido nervioso. Con el ácido fólico, colina y metionina, participa en la transferencia de grupos metilo en la síntesis de ácidos nucleicos, purinas e intermedio de la pirimidina. Es necesaria para eliminar un grupo metilo del metilfolato y para la producción de tetrahidrofolato necesaria para la síntesis de ADN (104).

Las deficiencias severas de vitamina B₁₂ causa hipometioninemia, hiperhomocisteinemia y homocistinuria. Lo que resulta también en una acumulación de 5-metilтетrahydrofolato y disminución de derivados del folato intracelular incluyendo 5-10-metilenetetrahydrofolato, requerido para la biosíntesis de timidilato, ocasionando desequilibrio en el pool de deoxinucleótidos y anemia megaloblastica. Esto permite la acumulación de deoxiuridilato en el ADN, ocasionando rupturas en las cadenas de ADN, comúnmente vistas en CCR. La anemia perniciososa causada por mal absorción de vitamina B₁₂ ha sido asociada con un riesgo elevado de cáncer de esófago, estómago y colon (49).

La ración dietética recomendada en el adulto de 2 μg , proporciona depósitos corporales importantes. Se ha señalado que las concentraciones sericas de vitamina B₁₂ disminuyen con la edad avanzada aunque permanecen dentro de límite normal. No se ha

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

determinado la importancia clínica de las carencias subclínicas, en particular en edad avanzada.

La vitamina B₁₂ se encuentra en los alimentos proteínicos animales. Las fuentes más ricas son el hígado y los riñones, seguidos de leche, huevo, pescado, quesos y carnes de músculo. El 40% a 90% de la vitamina se pierde cuando se pasteuriza o evapora la leche. Los alimentos de origen vegetal sólo contienen cobalamina por contaminación o síntesis bacteriana. La vitamina B₁₂ de la síntesis bacteriana que ocurre en el hombre no se absorbe porque se lleva a cabo en el colon después del íleon terminal (101).

VITAMINA B₆ (Piridoxina)

La vitamina B₆ existe en dos formas intercambiables. Las formas fosforiladas fosfato de piridoxal (PLP) y fosfato de piridoxamina (PMP) son coenzimas en reacciones de transaminación. El PLP es muy importante para muchas otras reacciones. La piridoxina se identificó como otra fracción del complejo de la vitamina B en 1938 y se sintetizó un año después.

La piridoxina, un compuesto inodoro, cristalino, blanco, soluble en agua y en alcohol; es estable al calor en un medio ácido, relativamente inestable en soluciones alcalinas y muy inestable a la luz. Sus pérdidas químicas durante la congelación varían de 36% a 55% (101).

Las dos formas de la vitamina se absorben en células mucosas del intestino delgado alto, en donde se fosforilan para formar PLP y PMP. El PLP puede oxidarse adicionalmente a ácido piridoxico y otros metabolitos que se eliminan por la orina. El PLP se transporta unido a la albúmina. La eliminación total no corresponde por completo a la ingestión, sugiriendo así cierta retención. El músculo que contiene el 50% de la vitamina B₆ total del cuerpo, es al parecer el principal reservorio en el hombre (104).

Tanto el PLP como el PMP son coenzimas que actúan principalmente en la transaminación y otras reacciones relacionadas con el metabolismo de las proteínas. Además el fosfato de piridoxal es necesario para la formación del ácido aminolevulinico alfa, un precursor del grupo hem en la hemoglobina. La vitamina B₆ es esencial para el metabolismo del triptófano y para la conversión de éste en niacina. Como una coenzima para la fosforilasa, la piridoxina facilita la liberación de glucógeno de hígado y músculo como glucosa-1-fosfato. También se relaciona con la conversión del ácido linoleico a

ácido araquidónico biológicamente importante. La formación de esfingolípidos relacionada con el desarrollo de la vaina de mielina, también depende de la vitamina B₅ (104).

En general la deficiencia de las vitaminas del grupo B, causan una síntesis de nucleótidos inadecuada, ocasionando daño al ADN y a los mecanismos de reparación del mismo, lo cual incrementa la tasa de mutación (55)

Las necesidades de la vitamina B₂ aumentan a medida que es mayor la ingestión de proteínas. Al parecer el estado adecuado de vitamina B₂ se conserva cuando se consume en una relación de 0.016 mg/g de proteínas. Las recomendaciones son de 0.6 mg/día en adultos

Las mejores fuentes de piridoxina son levaduras, germen de trigo, carne de puerco, hígado, cereales de grano entero, legumbres, papas, plátanos y harina de avena.

La microflora intestinal contribuye poco al ingreso de vitamina B₂ (101, 104)

VITAMINA B₂ (Riboflavina)

La vitamina B₂ actúa principalmente como un componente de las coenzimas dinucleótido de adenina y flavina (FAD) y mononucleótido de adenina y flavina (FMN). El primero es la forma predominante, es un componente esencial de la producción de energía por la vía de la cadena respiratoria.

La importancia biológica de un pigmento fluorescente, verde amarillento presente en la leche e identificado por primera vez en 1879, se comprendió por primera vez en 1932, y es tres años más tarde cuando se sintetizó la vitamina y se denominó riboflavina (101).

La vitamina B₂ es una flavina en la que el anillo flavínico está unido a un alcohol relacionado con la ribosa. En estado puro se presenta en cristales amarillos. Es estable al calor, oxidación y a los ácidos, poco soluble al agua pero se desintegra en presencia de álcali o luz, en especial ultravioleta. Durante el cocimiento y procesamiento de los alimentos se pierde muy poca cantidad, sin embargo, debido a su sensibilidad a los álcalis, la costumbre común de añadir bicarbonato de sodio para ablandar guisantes destruye gran parte de su contenido de riboflavina (104)

La riboflavina se absorbe activamente en el intestino delgado proximal por un sistema de transporte saturable. La absorción de la vitamina B₂ aumenta por la presencia de alimento en el tubo gastrointestinal. Aunque se encuentran pequeñas cantidades de riboflavina en el hígado y riñones, no se almacena en grado importante en el cuerpo y en

TECIS CON
FALLA DE ORIGEN

consecuencia, debe suministrarse con regularidad en la dieta. Se elimina por la orina en cantidades que dependen de la ingestión y la necesidad relativa de los tejidos (104).

La vitamina B₂ se combina con ácido fosfórico para formar parte de la estructura de las dos coenzimas de flavina, FMN y FAD. Estas coenzimas constituyen el grupo prostético de las enzimas de flavoproteínas, que catalizan reacciones de oxidoreducción en las células y funcionan como transportadores de hidrógeno en el sistema mitocondrial del transporte de electrones.

Con base en estudios a largo plazo que indican una necesidad de 0.6 mg/día en personas sanas, se ha establecido la dosis dietética recomendada para adultos en un mínimo de 1.2 mg/día.

La vitamina B₂ se encuentra ampliamente distribuida en pequeñas cantidades en los alimentos. Las mejores fuentes diarias son la leche, ya sea fresca, enlatada o en polvo y los quesos cheddar y cottage. Las carnes de órganos contienen cantidades apreciables y otras carnes magras, los huevos y los vegetales de hoja verde también son fuentes importantes. El 60% de la vitamina se pierde al moler la harina, sin embargo, los panes y cereales enriquecidos con vitamina B₂ contribuyen de manera apreciable a la ingestión diaria total (108).

FACTORES MOLECULARES RELACIONADOS CON FACTORES DIETÉTICOS

LA ENZIMA MTHFR Y SU PAPEL EN EL CCR ESPORÁDICO.

Dada la evidencia del efecto protector de dietas ricas en folatos y metilos en el riesgo de desarrollar cáncer de colon, se propuso que determinados polimorfismos funcionales de genes relacionados con el metabolismo de los folatos, como el gen de la enzima metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) entre otros, podrían conferir cierta susceptibilidad para el cáncer colorectal (11, 12, 13).

El gen de la enzima MTHFR se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 en la región p36.3. La MTHFR juega un papel importante en el metabolismo de los folatos y metionina los cuales son factores importantes en la metilación y síntesis del ADN; la deficiencia de esta enzima provoca grados variables de hiperhomocisteinemia (25, 27, 33);

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La MTHFR convierte irreversiblemente el 5-10 metiltenetrahidrofolato, (5-10 MTHF) forma más abundante de folato intracelular a 5 metiltetrahidrofolato, (5-MTHF) más abundante en el plasma que es un cofactor para la síntesis de novo de nucleótidos necesarios para la formación de ADN, especialmente del timidilato. El 5 MTHF es el principal donador de grupos metílicos para la remetilación de homocisteína a metionina y subsecuentemente a S-adenosinmetionina (SAM); ver la figura No 2, del Ciclo metabólico del ácido fólico (13)

Mutaciones en el gen de la MTHFR condicionan alteraciones de este proceso ocasionando hiperhomocisteinemia leve a moderada y disminución de los niveles de metionina, grupos metílicos y síntesis de SAM

Frost y cols. en 1995 identificaron una sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677 del gen de la enzima 5-10 MTHFR, el que convierte un residuo de alanina en valina (C677T ala--> val), este polimorfismo disminuye la actividad y aumenta la termolabilidad de la enzima lo cual había sido descrito por Rosenblatt y Erbe en 1977, identificando que la MTHFR tenía una actividad residual después de calentarla a 55°C (25) Frost y otros autores también identificaron que los individuos homocigotos TT tienen una actividad enzimática reducida (~30%) y que en los heterocigotos CT esta actividad es del ~ 55%. La frecuencia del alelo mutante T en la población estudiada fue de 37.7% (33, 46)

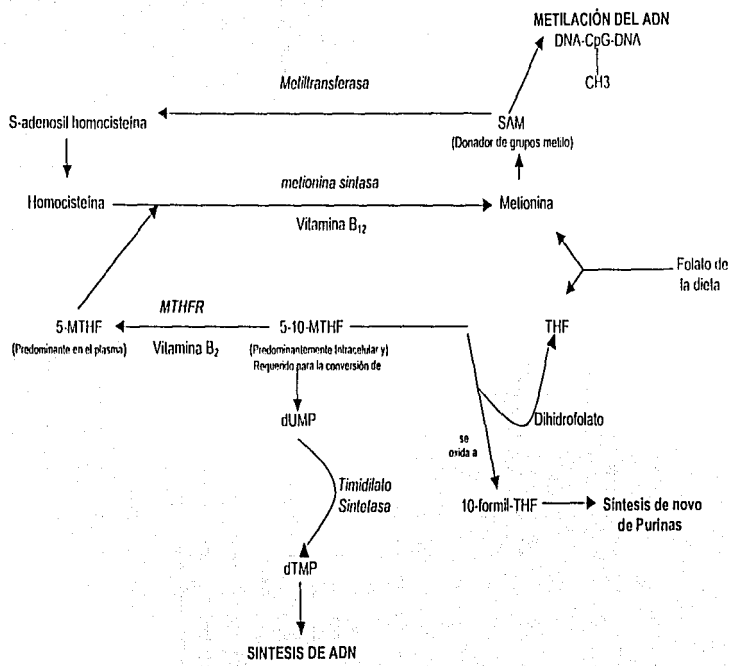
Hasta 1999 se habían reportado más de 14 mutaciones raras en el gen de la MTHFR, que han sido asociadas con deficiencias severas de la enzima, con hiperhomocisteinemia, homocistinuria, retardo en el desarrollo, convulsiones, trombosis y cáncer (25-61) Las deficiencias moderadas de la forma termolabil de la MTHFR combinado con hiperhomocisteinemia han sido descritas con una frecuencia elevada en la población norteamericana y esta asociación es considerada como un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular (25) Por otra parte la mutación C677T también predispone a una hiperhomocisteinemia moderada cuando se combina con niveles bajos de folatos ocasionando igualmente un factor de riesgo para enfermedad coronaria y arterial periférica (61)

Otros estudios han sugerido que dos mutaciones en el gen para MTHFR (C677T y A1298C) están asociadas con un incremento en el riesgo para defectos del cierre del tubo neural, principalmente anencefalia y espina bífida. (4, 15, 78) En estudios realizados por nuestro grupo en mujeres mexicanas (53) se demostró la alta prevalencia del

TCFIS CON
FALLA DE ORIGEN

20-A

FIGURA 2. Ciclo Metabólico del Ácido Fólico.



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SAM: S- adenosil metionina
 DUMP: Deoxiuridilato
 DTMP: Timidilato
 THF: Tetrahidrofolato

homocigoto mutante TT (34.8%) y del alelo "T" (0 586) y su relación con defectos del cierre del tubo neural (DCTN)

Todos estos reportes permitieron de alguna manera determinar la frecuencia de la mutación C677T y se pudo comprobar que varían enormemente entre los diferentes grupos étnicos estudiados, como se puede observar en la Tabla 2 (61)

Por otro lado, Chen J y Giovannucci E., en 1996 reportaron que existía un factor protector entre individuos con CCR y ser homocigoto mutante TT para la MTHFR, además este factor protector se veía beneficiado si se acompañaba de dietas ricas en folatos. Sin embargo al consumir 5 o más tragos de alcohol a la semana se abolía el efecto protector en individuos con genotipo TT. Por lo tanto la asociación positiva entre el consumo de alcohol y CCR fue mayor entre individuos con genotipo TT ($p=0.01$) que entre individuos con genotipo CT o CC ($p=0.36$) (11, 12, 13).

Un año después otros autores como Ma J., y Stampfer J., sugirieron que la mutación C677T reduce el riesgo de cáncer de colon quizá incrementando los niveles de 5-10-MTHFR necesaria para la síntesis de ADN, pero que la ingesta disminuida de folatos y el alto consumo de alcohol podrían anular alguno de estos efectos protectores (49).

Para 1999 Slattery M. L. y Potter J., examinaron por primera vez la relación que existía entre el ser homocigoto mutante TT, la edad de diagnóstico de cáncer colorectal y el sitio de localización del tumor dentro del colon, observando una asociación inversa (30% - 40% de reducción en el riesgo) entre los individuos diagnosticados a edad adulta y la localización proximal del tumor. En este último no se pudo explicar su asociación (72).

Por otro lado, ingestas menores de folatos, vitaminas B₆ y B₁₂ fueron asociadas con un leve incremento en el riesgo para CCR en todos los genotipos (CC, CT y TT) y en el grupo diagnosticado a la edad de adulto-joven. Por lo que estos autores concluyeron que los factores dietéticos tales como folatos, metionina y alcohol estaban relacionados con eventos tempranos mas que tardíos en los procesos neoplásicos y que existían datos que sugerían que las alteraciones en la metilación del ADN eran eventos iniciadores (44); por lo que era necesario estudiar los adenomas colonicos que son lesiones precursoras de cáncer.

No conformes con estas conclusiones Chen J. y Giovannucci E. (12), ese mismo año publican sus resultados obtenidos en cuanto a la falta de asociación entre adenomas colorectales y la mutación en el gen de la enzima MTHFR, en estos resultados también explican que no existe una interacción entre esta mutación y el consumo de folatos, metionina y alcohol. Rechazando también la hipótesis de que la MTHFR pueda jugar un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

papel en los estadios tempranos de CCR, ya que sus resultados sugerían que la MTHFR puede proteger en contra de defectos ocasionados durante la síntesis de ADN, lo cual podría ser lo más probable en las etapas finales de la tumorigénesis y que el efecto protector de esta mutación podría ser abolido una vez que el "pool" de grupos metilos disminuyera. También los autores explicaron que en la progresión de adenoma a carcinoma, las células epiteliales colorectales se dividen rápidamente y ocasionan disminución en el "pool" de nucleótidos y esta desincorporación de nucleótidos dentro del ADN ocasiona rupturas cromosómicas induciendo inestabilidad genómica. Por lo tanto estos mecanismos podrían ocurrir con menor frecuencia en los pasos tempranos de la tumorigénesis cuando la división celular ocurre con menor frecuencia. Otra posible explicación es que la mutación en el gen de la MTHFR solo confiere protección en un subgrupo de adenomas colorectales que tienen el potencial de progresar a tumores malignos (44).

Subsecuentemente se ha publicado otros estudios epidemiológicos, clínicos y de casos y controles que han implicado la deficiencia de folato en la carcinogénesis (20, 21, 35, 75, 76). Parece que la sola deficiencia de folatos no es factor causal suficiente para la carcinogénesis ya que probablemente actúe como un potenciador o co-carcinógeno con otros factores de riesgo como lo son las mutaciones en genes reguladores de la proliferación celular.

Recientes estudios han revelado que cerca del 30% de la población "sana" en los Estados Unidos tienen un grado subclínico (pero bioquímicamente evidente) de deficiencia de folato, indicado por los niveles elevados de homocisteína en el suero.

Aunque el daño aún no está presente, la prevención con folato es un tratamiento ideal, por su bajo costo y ausencia de efectos adversos (35).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2. Frecuencias alélicas de la mutación C677T del gen de la MTHFR en diferentes poblaciones y países.

Población	Frecuencia alélica	Referencia
Mexicanos ¹	0.59	Mutchinick 1999
Colombianos	0.48	Camacho y Venegas 1998
Norte de Italia	0.45	Sacchi 1997
Sur de Europa	0.41	Gudnason 1998
Italianos	0.40	de Franchis 1995
Asiáticos	0.40	Franco 1998
Franco-canadienses	0.38	Frosst 1995
Australianos	0.37	Wilchen 1996
Caucásicos-brasileños	0.37	Arruda 1998
Blanos europeos	0.36	Franco 1998
Franceses	0.36	Mornet 1997
Británicos	0.36	Papapetrou 1996
Reino Unido	0.35	Gudnason 1998
Blanos americanos (U.S.)	0.35	Stevenson 1997
Sur de Gales (U.K.)	0.32	Clark 1998
Centro de Europa	0.31	Gudnason 1998
Alemanes	0.31	Koch 1998
Irlandeses	0.27	Whitehead 1995
Mormones en Utah	0.27	Papapetrou 1996
Japoneses	0.27	Papapetrou 1996
Holandeses	0.26	van der Put 1996
Amerindios	0.24	Franco 1998
Bálticos	0.23	Gudnason 1998
Negros en Brasil	0.20	Arruda 1998
Negros brasileños	0.12	Franco 1998
Indios en Brasil	0.11	Arruda 1998
Africanos americanos (U.S.)	0.11	Stevenson 1997
Negros africanos	0.05	Franco 1996

¹Molecular Genetics and Metabolism 1999, (58) 461-67 y Am J Hum Genet 1999, (65) 380-84.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El CCR esporádico representa una enfermedad de etiología multifactorial, resultado de una compleja interacción de factores genéticos y ambientales. Si bien varios de estos últimos han sido identificados, hasta hace muy poco tiempo se desconocía que factores genéticos podrían considerarse de riesgo para esta enfermedad.

En los últimos años las investigaciones realizadas por Jing Ma y cols. (49) han postulado que el homocigoto para la mutación C677T tiene un riesgo reducido para CCR pero que las dietas deficientes en folatos y el consumo de alcohol anulan el efecto protector de esta mutación.

Recientemente se demostró que la mutación C677T del gen de la MTHFR es muy frecuente en la población mexicana (53) y que la frecuencia del alelo mutante tiene una frecuencia mucho mayor que en otras poblaciones (Tabla 2).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

El homocigoto para la mutación C677T del gen de la enzima MTHFR tiene un menor riesgo de desarrollar CCR en comparación con los genotipos homocigoto normal (CC) y heterocigoto (CT), siendo este riesgo dependiente de la ingesta de folatos y vitaminas del grupo B, así como de los niveles plasmáticos de AF y B₁₂ y de la cantidad ingerida de alcohol.

OBJETIVO GENERAL

Investigar si existe asociación entre el genotipo para la mutación C677T del gen de la enzima MTHFR, la ingesta de vitaminas del grupo B, los niveles séricos de AF y vitamina B₁₂ y/ o un alto consumo de alcohol en pacientes con CCR esporádico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar la prevalencia de los diferentes genotipos en el nucleótido 677 del gen de la MTHFR en un grupo de individuos con cáncer de colon y recto esporádico y en dos grupos de comparación.
2. Determinar los niveles plasmáticos de ácido fólico y vitamina B₁₂ en cada uno de los individuos que conforman los grupos de estudio.
3. Determinar la ingesta de folatos y vitamina B₂, B₆ y B₁₂ de acuerdo a los hábitos alimenticios en los individuos que conforman los diferentes grupos de estudio.
4. Determinar la cantidad de ingesta de bebidas alcohólicas en cada uno de los individuos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SELECCION DE LA MUESTRA

La muestra de pacientes con CCR, CM y CP se obtuvo de la consulta externa del Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ y del área de Hospitalización del mismo.

Además se incluyó un grupo histórico de la población general (PG), conformado por 250 mujeres sanas, en cuya base de datos se contenían las frecuencias genotípicas y los valores de las ingestas de folatos y vitaminas del grupo B de cada una de ellas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Se realizó un estudio de casos y controles pareados por edad y sexo. La muestra estuvo integrada por 3 grupos
- El grupo de estudio compuesto por individuos de cualquier sexo con diagnóstico de CCR esporádico.
- Dos grupos de comparación, el primero conformado con pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama (CM) y cáncer de próstata (CP) Esto con la finalidad de eliminar sesgo de selección, debido a que éstos se encuentran expuestos, al igual que los casos, a similares riesgos como son la edad de comienzo de los padecimientos, seguimiento de cierto tipo de dietas, exposición a cirugías y anestésicos y a tratamientos quimioterapéuticos específicos
- Previamente a su inclusión se realizó una entrevista a los pacientes y a los individuos de ambos grupos de comparación para explicar en que consistía el estudio y se les solicitó su consentimiento por escrito (Anexo 3).
- El grupo histórico de comparación estuvo integrado por 250 mujeres de la población general.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de inclusión

- Se incluyeron aquellos casos con diagnóstico de cáncer de colon y recto esporádico confirmado por estudio histopatológico.
- Se incluyeron también individuos con cáncer de próstata y con cáncer de mama esporádicos, confirmados por estudio histopatológico, los cuales fueron pareados por edad y sexo con los casos.

Criterios de exclusión

- Se excluyeron pacientes con cáncer colorectal que no tenían diagnóstico histopatológico y/o que padecían otra neoplasia que involucraba otra parte del sistema digestivo o de cualquier otro órgano
- Se excluyó también todo individuo de los diferentes grupos de comparación que tenían más de un tipo de neoplasia.
- Se excluyeron aquellos casos de CCR que cumplieran con los criterios de Amsterdam para CCR hereditario, tomando en cuenta lo siguiente:
 - 1 - Al menos tres familiares afectados con CCR.
 - 2 - Al menos uno de ellos sea familiar de primer grado.
 - 3 - Que se haya excluido el diagnóstico de Poliposis adenomatosa familiar.
 - 4 - Que la edad de comienzo en alguno de los familiares fuera menor a los 50 años al momento del diagnóstico
- Se excluyeron tanto casos como individuos de los grupos de comparación que no aceptaran participar en el estudio o que su estado de salud no les permitía participar en la entrevista y/o toma de muestra.
- Se excluyeron también aquellos casos o individuos en los grupos de comparación que no contaban con todos los estudios de laboratorio o gabinete.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METODOLOGIA

Toma de muestra

La muestra de sangre periférica fue colectada en ayunas de por lo menos de 12 horas para que las determinaciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ no se alteraran por una ingesta reciente de alimentos. Se extrajo un volumen total de 7 ml. de sangre venosa en vacutainers conteniendo EDTA como anticoagulante. Inmediatamente o en un lapso no mayor de 1 hora después de su obtención, el plasma fue separado del paquete globular por centrifugación, fraccionado en alícuotas de 1.0 ml. y congelado rápidamente a -20 y -70 para ser utilizados posteriormente para las determinaciones de ácido fólico y vitamina B₁₂. Dichas alícuotas fueron contenidas en crioviales debidamente rotulados con una clave de identificación que se asignó a cada individuo a su ingreso al estudio, mismas que fueron utilizadas para cada una de las determinaciones de laboratorio.

Determinación de ácido fólico y vitamina B₁₂ plasmáticos

La cuantificación de ácido fólico y vitamina B₁₂ se determinó por espectrofotometría de fluorescencia utilizando los kits IMx Folate e IMx B₁₂ (Abbot) que incluyeron calibradores para el equipo y controles para las mediciones de las muestras. Se utilizó un volumen de 150µl de plasma para la realización del análisis de cada muestra (Abbott Lab. 1995).

Estudios de Biología Molecular

Extracción de ADN

La extracción de ADN genómico se realizó del paquete globular por técnica de extracción con sales y se almacenó a -20°C hasta su utilización debidamente identificado de acuerdo a los criterios mencionados previamente (108).

TECIS CON
FALLA DE ORIGEN

Detección de la Mutación.

La detección de la mutación se realizó de acuerdo al siguiente protocolo.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

A partir de 100 ng de ADN se amplificó por PCR un fragmento de 142pb, region que incluye al nucleótido 677 en el exón 4 del gen de la MTHFR. Se usaron oligonucleótidos cuyas secuencias se describen a continuación:

MTHFR - C677T

(5'-AAGGATGCCCATGTCGGTGCATGCCT-3')

(5'-GAAGCAGGGAGCTTTGAGGCTGACCT-3')

La mezcla de reacción del PCR consistió de 0.1mM de cada oligonucleótido, 200µM de dNTP's, 1.5mM de MgCl₂ y 1U de enzima *Taq polimerasa* en un volumen total de 50µl. El programa de amplificación que se utilizó fue el siguiente: desnaturalización inicial a 94°C por 4 minutos, continuando con 35 ciclos de 1 minuto a 94°C (desnaturalización), 1 minuto a 65°C (alineamiento), 1 minuto a 72°C (extensión) y una extensión final de 5 minutos también a 72°C.

Digestión con enzimas de restricción

La mutación C677T crea un sitio de restricción que es reconocido por la enzima *TaqI*. Para la identificación del alelo se realizó el análisis de restricción en alícuotas de 10µl de los productos de amplificado de 142pb utilizándose 10 U de *TaqI* por 3 horas a 65°C.

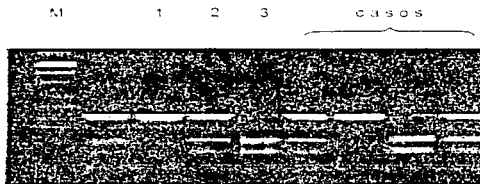
Determinación de las variantes genotípicas del gen de la 5,10-MTHFR para la mutación C677T

Una vez digeridos los productos de amplificado se analizaron por su patrón electroforético en gel de agarosa al 3% teñidos con solución de bromuro de etidio a una

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

concentración de 10µg/ml. Para el producto cuya secuencia incluye el nucleótido 677, los individuos homocigotos para el alelo normal CC presentan solo un fragmento de 142pb, los heterocigotos CT presentan 3 fragmentos uno de 142pb, uno de 84pb y uno de 58pb y los homocigotos para la mutación TT muestran sólo 2 fragmentos uno de 84pb y otro de 58pb, como se muestra en la figura No. 3.

FIGURA 3. PATRÓN ELECTROFÓRETICO DE LOS DIFERENTES GENOTIPOS DEL GEN DE LA MTHFR.



1=homocigoto silvestre, 2=heterocigoto, 3=homocigoto mutante

ENCUESTAS

- Para la cuantificación de la ingesta de micronutrientes se aplicó a los casos y a sujetos de los grupos de comparación, una encuesta de frecuencia de consumo de alimentos (Anexo I). Esta encuesta tiene como objetivo principal el conocer los hábitos alimenticios de los encuestados durante el año previo a la fecha de aplicación de la misma e incluye una lista de 10 grupos de alimentos. Esta encuesta fue diseñada por Willet y cols. y ha sido validada para su uso en la población mexicana por el Instituto Nacional de Salud Pública de México (INSP). Consiste esencialmente de dos partes: la primera es una lista de alimentos con porciones más frecuentemente utilizadas y la segunda es un conjunto de opciones de respuesta en relación a la frecuencia del consumo de alimentos (Anexo I).
- Para la toma de antecedentes familiares, realización de genealogía y algunos datos clínicos de los pacientes se utilizó una encuesta elaborada en el Departamento de Genética. (Anexo II).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO

De cada una de las variables cuantitativas se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersion correspondientes. Para comparar el promedio de dos poblaciones se utilizó la prueba T de Student. En caso de comparación de dos variables en forma simultánea se utilizó la prueba de ANOVA de 2 vías. Para pruebas cualitativas se utilizó la prueba de chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher en caso de valores esperados menores a 5. También se utilizara la prueba de Mantel-Haenzel para datos estratificados o bien la prueba de regresion logistica múltiple para controlar confusores. El valor de significancia fue del 0.05 y los intervalos de confianza del 95%.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

CARACTERISTICAS GENOTIPICAS DE LA MTHFR EN LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

Se estudiaron un total de 142 individuos de los cuales 71 fueron casos con cáncer colorectal (CCR), 33 pacientes con cáncer de mama (CM) y 38 con cáncer de próstata (CP); además de 250 mujeres de la población general (PG) que fueron analizadas como control histórico. El número y porcentaje de cada uno de los genotipos, así como la frecuencia del alelo "T" son mostrados en la tabla 1.

TABLA 1. Frecuencias genotípicas y alélicas del gen de la MTHFR en los grupos estudiados.

TIPO DE CANCER	N	GENOTIPOS			FRECUENCIA DEL ALELO "T"	IC del 95%
		CC	CT	TT		
CCR	71	14 (19.7%)	30 (42.3%)	27 (38.0%)	.592	0.53-0.65
CM	33	11 (33.3%)	16 (48.5%)	6 (18.2%)	.424	0.46-0.69
CP	38	7 (18.4%)	20 (52.6%)	11 (28.9%)	.553	0.43-0.66
PG	250	44 (17.5%)	119 (47.6%)	87 (34.8%)	.586	0.54-0.63

Las frecuencias de los alelos "C" y "T" de los grupos estudiados estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg como se muestra en la tabla 2.

TFSIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 2. Equilibrio de Hardy-Weinberg.

GRUPO	OBSERVADO	ESPERADO	X ²	P	
CCR	CC	14	11.79	1.13	0.57
	CT	30	34.29		
	TT	27	24.92		
CM y CP	CC	18	18.25	0.01	0.99
	CT	36	35.5		
	TT	17	17.25		
PG	CC	44	42.75	0.11	0.95
	CT	119	121.5		
	TT	87	85.75		

Los resultados de las comparaciones entre los diferentes genotipos (CC, CT y TT) en los grupos estudiados no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3). Incluso al comparar el genotipo TT contra los genotipos CC+CT entre los grupos en estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

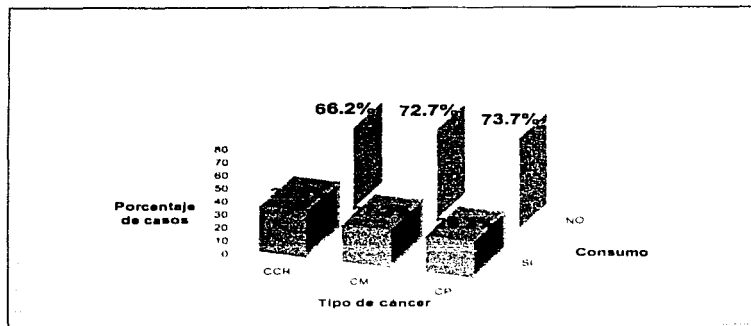
TABLA 3. Resultado de las comparaciones del genotipo TT entre los grupos estudiados.

GRUPOS	GENOTIPO	X ²	P	OR	IC del 95%
CCR vs CM+CP	TT vs CC	1.66	0.20	2.04	0.73 - 5.73
CCR vs PG	TT vs CC	0.02	0.90	0.98	0.44 - 2.19
CCR vs CM+CP	TT vs CT	2.08	0.15	1.91	0.82 - 4.47
CCR vs PG	TT vs CT	0.29	0.59	1.23	0.66 - 2.31

VITAMINAS Y CCR.

De los casos con CCR el 33.8% (24 individuos) tomó algún tipo de suplemento vitamínico mientras que el resto no los tomó. En CM el 27.3% (9 individuos) sí los consumió y el resto no lo hizo, respecto a CP sólo el 26.3% (10 individuos) consumió dichos suplementos (Ver figura 1.)

Figura 1. Porcentajes del consumo de suplementos vitamínicos en casos con CCR y controles con CM y CP.



Los pacientes con CCR mostraron promedios más elevados de folato y vitamina B₁₂ plasmáticos en comparación con los pacientes de CM y CP. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

La ingesta de folatos fue mayor en el grupo de pacientes con CM y CP en comparación con los grupos de CCR y PG no siendo significativas estas diferencias. Las ingestas de vitaminas B₂, B₆ y B₁₂ fueron muy similares en los tres grupos de estudio (Tabla 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla 4. Promedios de folato y vitamina B12 plasmáticos y promedios de ingestas de vitaminas del grupo B en los grupos de estudio.

VITAMINAS	CCR		CM y CP		PG	
	MEDIA	D.E.	MEDIA	D.E.	MEDIA	D.E.
FP	15.28	3.60	14.48	3.17		
B ₁₂ Plasmático	516.84	416.64	467.59	242.48		
Folatos	249.27	79.08	269.60	90.88	234.94	92.68
B ₂	1.63	0.55	1.59	0.45	1.47	0.76
B ₆	3.04	2.49	3.69	3.64	3.17	2.81
B ₁₂	7.29	3.76	6.94	3.02	7.67	6.82

D.E. = Desviación Estándar.

Cuando se compararon los niveles plasmáticos e ingestas de vitaminas entre grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5).

TABLA 5. Resultados de la prueba "t" de Student que muestra las comparaciones de los niveles plasmáticos e ingestas de vitaminas del grupo B entre casos con CCR y CM + CP y entre CCR y PG.

Vitamina	CCR vs CM+CP	"t"	CCR vs PG	"t"
FP	CCR > CM+CP	p = 0.167		
B ₁₂ plasmática	CCR > CM+CP	p = 0.391		
Folatos	CCR < CM+CP	p = 0.157	CCR > PG	p = 0.225
B ₂	CCR > CM+CP	p = 0.630	CCR > PG	p = 0.107
B ₆	CCR < CM+CP	p = 0.218	CCR < PG	p = 0.719
B ₁₂	CCR > CM+CP	p = 0.544	CCR < PG	p = 0.517

Al estratificar los grupos estudiados por genotipos TT y CC+CT, los pacientes con CCR y genotipo TT tuvieron niveles menores de folatos plasmáticos en comparación con los individuos con genotipo CC+CT siendo estas diferencias estadísticamente significativas (t=2.512; p=0.014) (Tabla 6 y 7).

Por lo contrario, en el grupo de comparación de CM y CP, los pacientes con genotipo TT tuvieron niveles mayores de folato plasmático en comparación con los genotipos CC+CT, siendo estos resultados también estadísticamente significativos ($t=2.199$; $p=0.031$) (Tabla 6 y 7).

En tanto que para la vitamina B₁₂ plasmática y las ingestas de folatos, vitaminas B₂, B₄ y B₁₂, en el grupo de pacientes con CCR, no hubo diferencias estadísticamente significativas. Para el grupo de pacientes con CM y CP las ingestas de todas estas vitaminas estuvieron significativamente más elevadas en los individuos con genotipo TT (Tabla 6 y 7).

En la población general las comparaciones de los promedios de ingestas de folatos, vitaminas B₂, B₄ y B₁₂ no mostraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 6 y 7).

TABLA 6. Resultados de los valores de la media en la prueba "t" de Student para cada uno de los grupos estudiados divididos por genotipo TT y genotipos CC + CT.

VITAMINA	GENOTIPO	CCR		CM y CP		PG	
		Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.
FP	TT	13.95	4.00	15.92	2.38		
	CC+CT	16.09	3.12	14.03	3.27		
B ₁₂ Plasmática	TT	506.73	315.53	681.18	310.81		
	CC-CT	523.05	471.47	400.35	171.05		
Folatos	TT	249.91	89.69	344.66	97.95	233.41	101.26
	CC-CT	248.88	72.92	245.97	75.95	235.73	88.14
B ₂	TT	1.57	0.53	1.98	0.39	1.47	0.94
	CC-CT	1.66	0.57	1.46	0.39	1.47	0.66
B ₄	TT	3.17	2.56	6.76	5.53	3.10	2.97
	CC-CT	2.97	2.47	2.73	2.09	3.21	2.73
B ₁₂	TT	7.36	3.99	9.29	3.24	6.76	6.07
	CC-CT	7.25	3.66	6.20	2.56	8.14	7.15

TEST CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 7. Resultados de la prueba "t" de Student que muestra las comparaciones de los niveles plasmáticos e ingestas de vitaminas del grupo B entre el genotipo TT y los genotipos CC + CT de cada uno de los grupos estudiados.

Vitamina	CCR		CM y CP		PG	
	TT vs CC+CT	"t"	TT vs CC+CT	"t"	TT vs CC+CT	"t"
FP	TT < CC+CT	p= 0.014	TT > CC+CT	p= 0.031		
B ₂ plasmático	TT < CC+CT	p= 0.874	TT > CC+CT	p= 0.002		
Folatos	TT > CC+CT	p= 0.958	TT > CC+CT	p= 0.001	TT < CC+CT	p= 0.827
B ₂	TT < CC+CT	p= 0.502	TT > CC+CT	p= 0.0005	TT = CC+CT	p= 0.984
B ₆	TT > CC+CT	p= 0.745	TT > CC+CT	p= 0.009	TT < CC+CT	p= 0.731
B ₁₂	TT > CC+CT	p= 0.906	TT > CC+CT	p= 0.0005	TT < CC+CT	p= 0.077

Al comparar los promedios de folatos y vitamina B₂ plasmáticos entre los grupos de CCR y CM+CP estratificados por genotipos TT y CC+CT se observó que los casos con CM+CP y genotipo TT presentaron mayores niveles de folatos y vitamina B₂ plasmáticos en comparación con el grupo de CCR y genotipo TT, siendo estas diferencias casi estadísticamente significativas: folato plasmático (t=1.830; p=0.074) y vitamina B₂ plasmática (t=1.796; p=0.080) (Tabla 8 y 8.1).

Por el contrario, los casos con genotipo CC+CT del grupo de pacientes con CCR tuvieron niveles significativamente más elevados que los pacientes con CM+CP y mismo genotipo. En la vitamina B₂ plasmática la diferencia no alcanzó significancia estadística (t=1.641; p=0.107) (Tabla 9 y 9.1).

En relación a la ingesta de folatos, vitaminas B₂, B₆ y B₁₂, los sujetos con CM+CP y genotipo TT mostraron mayores promedios de ingesta en comparación con los individuos de CCR y genotipo TT, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, a excepción de la vitamina B₁₂ (Tabla 8.1).

Estas mismas tendencias se observaron al comparar los pacientes con CM+CP con la población general (Tabla 8.1).

IMPRESION
FALLA DE ORIGEN

Tabla 8. Resultado de las comparaciones de medias por la prueba "t" de Student.

VITAMINA	Grupos	\bar{X}	D.E.
FP	CCR vs CM+CP	13.95 vs 15.92	4.00 vs 2.38
	CCR vs CM-CP	506.73 vs 681.18	315.53 vs 310.81
B ₁₂ Plasmática	CCR vs CM+CP	249.91 vs 344.66	89.69 vs 97.95
	CCR vs CM-CP	249.51 vs 233.41	89.69 vs 101.26
Folatos	CCR vs PG	344.66 vs 233.41	97.95 vs 101.26
	CM-CP vs PG	1.57 vs 1.98	0.53 vs 0.39
B ₂	CCR vs CM+CP	1.57 vs 1.47	0.53 vs 0.94
	CM-CP vs PG	1.98 vs 1.47	0.39 vs 0.94
B ₆	CCR vs CM+CP	3.17 vs 6.76	2.56 vs 5.53
	CCR vs PG	3.17 vs 3.10	2.56 vs 2.97
B ₁₂	CM-CP vs PG	6.76 vs 3.10	5.53 vs 2.97
	CCR vs CM+CP	7.36 vs 9.29	3.99 vs 3.24
B ₁₂	CCR vs PG	7.36 vs 6.76	3.99 vs 6.07
	CM-CP vs PG	9.29 vs 6.76	3.24 vs 6.07

TABLA 8.1. Resultados de la prueba "t" de Student que muestra las comparaciones de los niveles plasmáticos e ingestas de vitaminas del grupo B en pacientes con CCR, CM+CP y la PG clasificados por genotipo TT.

VITAMINA	TT	"t"
FP	CCR < CM/CP	p = 0.074
	CCR < CM/CP	p = 0.080
B ₁₂ plasmático	CCR < CM/CP	p = 0.002
	CCR > PG	p = 0.438
Folatos	CM/CP > PG	p = 0.0005
	CCR < CM/CP	p = 0.009
B ₂	CCR > PG	p = 0.606
	CM/CP > PG	p = 0.030
B ₆	CCR < CM/CP	p = 0.021
	CCR > PG	p = 0.913
B ₁₂	CM/CP > PG	p = 0.016
	CCR < CM/CP	p = 0.102
B ₁₂	CCR > PG	p = 0.626
	CM/CP > PG	p = 0.055

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al comparar estos mismos micronutrientes en los individuos con genotipo CC+CT entre los grupos de estudio, los promedios de ingestas fueron muy semejantes. Solamente se observó una ingesta significativamente mayor de vitamina B₂ en casos con CCR comparados con CM+CP y una mayor ingesta de vitamina B₁₂ en casos con CM+CP que en la población general, siendo estas diferencias estadísticamente significativas (Tabla 9 y 9.1).

Tabla 9. Resultado de las comparaciones de las medias por la prueba "t" de Student.

VITAMINA	Grupos	\bar{X}	D.E.
	FP	16.09 vs 14.03	3.12 vs 3.27
B₁₂ Plasmática	CCR vs CM+CP	523.05 vs 400.35	471.47 vs 171.05
Folatos	CCR vs CM+CP	248.88 vs 245.97	72.92 vs 75.07
	CCR vs PG	248.88 vs 235.73	72.92 vs 88.14
	CM+CP vs PG	245.97 vs 235.73	75.07 vs 88.14
B₂	CCR vs CM+CP	1.66 vs 1.46	0.57 vs 0.39
	CCR vs PG	1.66 vs 1.47	0.57 vs 0.66
	CM+CP vs PG	1.46 vs 1.47	0.39 vs 0.66
B₆	CCR vs CM+CP	2.97 vs 2.73	2.47 vs 2.09
	CCR vs PG	2.97 vs 3.21	2.47 vs 2.73
	CM+CP vs PG	2.73 vs 3.21	2.09 vs 2.73
B₁₂	CCR vs CM+CP	7.25 vs 6.20	3.66 vs 2.56
	CCR vs PG	7.25 vs 8.14	3.66 vs 7.15
	CM+CP vs PG	6.20 vs 8.14	2.56 vs 7.15

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TABLA 9.1. Resultados de la prueba "t" de Student que muestra las comparaciones de los niveles plasmáticos e ingestas de vitaminas del grupo B en pacientes con CCR, CM+CP y la PG, clasificados por genotipo CC + CT.

VITAMINA	CC + CT	"t"
FP	CCR > CM/CP	p= 0.002
B ₁₂ plasmático	CCR > CM/CP	p= 0.107
	CCR > PG	p= 0.354
Folatos	CM/CP > PG	p= 0.432
	CCR > CM/CP	p= 0.043
B ₂	CCR > PG	p= 0.076
	CM/CP = PG	p= 0.888
B ₆	CCR > CM/CP	p= 0.606
	CCR < PG	p= 0.583
B ₁₂	CM/CP < PG	p= 0.225
	CCR > CM/CP	p= 0.113
	CCR < PG	p= 0.226
	CM/CP < PG	p= 0.001

Finalmente en el consumo de alcohol por genotipos (Tabla 10) la mayor proporción de individuos que bebían se observó en el grupo de CM + CP con genotipo CT, seguidos por los individuos con CCR con genotipo CT, sin embargo en estos últimos, sólo el 6.67% consumían más de 50 ml/sem. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 11).

TABLA 10. Frecuencia del consumo de alcohol por genotipos en pacientes con CCR y CM+CP.

GENOTIPO	CCR		CM+CP	
	N	%	N	%
CC	8	24.20%	9	27.27%
CT	13	39.40%	15	45.46%
TT	12	36.40%	9	27.27%
TOTAL	33	100.00	33	100.00

TEXTO CON
 FALLA DE ORIGEN

TABLA 11. Resultado de la prueba de X^2 que muestra las comparaciones del consumo de alcohol por genotipo entre los grupos de CCR y CM + CP.

CCR vs CM+CP				
GENOTIPO	OR	IC del 95%	X^2	p
TT vs TT	0.711	0.177 - 2.836	0.057	0.811
CC+CT vs CC+CT	1.141	0.475 - 2.743	0.015	0.904

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron que la proporción del genotipo TT fue más frecuente en pacientes con CCR (38.0%) que en pacientes con CP (28.9%) y CM (18.2%) e incluso que la PG (34.8%). Mientras que el genotipo CC fue más frecuente en pacientes con CM (33.3%) seguido por CCR (19.7%), CP (18.4%) y PG (17.6%). El genotipo CT mostro la siguiente distribución CP (52.6%) seguido por CM (48.5%), PG (47.6%) y CCR (42.3%).

Contrariamente a lo reportado por Ulrich y cols. (76) donde explica que sus casos con CCR tuvieron una frecuencia del 10% para el genotipo TT, mientras que en controles esta frecuencia fue del 11%. Por otro lado, en un estudio realizado por Chen y cols. (13), la frecuencia del genotipo TT en los casos (9%) fue menor comparada con los controles (13%).

En nuestro estudio la frecuencia del alelo mutante de la enzima MTHFR en pacientes con CCR fue de 0.59, semejante a lo reportado por Mutchinick y cols. para la PG (53), como resultado de un estudio multicéntrico en diferentes regiones del país. En los pacientes con CM y CP la frecuencia del alelo mutante fue de 0.424 y 0.553 respectivamente, por lo tanto se confirma la alta frecuencia de este alelo en nuestra población. Otro hecho interesante es que se observó una frecuencia mayor de homocigotos TT al comparar individuos con CM y CCR siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Por otra parte, cuando se compararon los casos de CCR con genotipo TT contra los casos de CM+CP y la PG con genotipo CC no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco se observaron diferencias entre el genotipo TT y CT de los mismos grupos.

En otra muestra de la población mexicana descrita por Delgado y cols. (17), la frecuencia del genotipo TT en los casos fue de 23% y en controles de 21.8%, mientras que el genotipo CT fue el más frecuente tanto en casos como en controles (56.7% y 47.3% respectivamente). Al comparar el riesgo que presentaban los portadores de la mutación con genotipo TT mas los portadores del genotipo CT contra el genotipo CC se observó que este fue de 1.81; esto mostró que los individuos con la mutación presentan una tendencia de riesgo aumentada para desarrollar cáncer de colon (17).

Ma J. y cols. (49), en un estudio de casos y controles realizado en población americana encontraron una frecuencia menor del genotipo TT en casos (9%) y controles

TRABAJO CON
FALLA DE ORIGEN

(15%) comparado con el genotipo CC (45.5% y 44.5% respectivamente). Este estudio mostró un efecto protector para CCR cuando una ingesta menor de alcohol y un consumo mayor de folatos estuvieron presentes. La inconsistencia de estos estudios antagonicos podría ser el resultado de muestras poblacionales pequeñas y grupos raciales diferentes (japoneses y mexicanos).

En cuanto a la relación de cancer con el consumo de suplementos vitamínicos se observó que la mayoría de estos pacientes no habían consumido suplementos vitamínicos en un periodo de 3 meses o más anteriores a la entrevista, sin embargo la mayoría de los pacientes con cancer tenían niveles de folatos plasmáticos por arriba del valor normal considerado en el manual de laboratorio del INCMNSZ (3.1 - 12.4mg/dl) por lo tanto estas cifras elevadas no podrían ser debidas al consumo de suplementos vitamínicos. Entonces ¿por qué los pacientes con CCR y genotipo TT, que representaban el 38.0%, tenían folatos plasmáticos elevados predominantemente 5-MTHF, si supuestamente la actividad de la enzima MTHFR esta reducida?. Una de las respuestas podría ser que no existe asociación entre CCR y la variante termolábil del gen de la MTHFR y los niveles plasmáticos de folatos. Ya que también el promedio y la mediana de la mayoría de las vitaminas en los grupos con cancer fueron mayores en comparación con la población general.

Al analizar los niveles plasmáticos e ingesta de cada una de las vitaminas entre casos con CCR y controles con cancer (CM, CP) o controles sanos (PG), observamos que los pacientes con CCR tuvieron una menor ingesta de B₆ cuando se compararon con pacientes con otro tipo de cancer o con la PG, y una menor ingesta de folatos y B₁₂ en comparación con pacientes con otro tipo de cancer y la PG respectivamente; sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Aunque los pacientes con CCR tenían un mayor nivel de FP, B₁₂ plasmática así como ingestas de B₂ y B₁₂ en comparación con CM y CP así como una mayor ingesta de folato y B₂ en comparación con la PG, estos resultados tampoco fueron estadísticamente significativos.

Sin embargo cuando se analizó solamente el grupo de CCR por genotipo se observó que los individuos con genotipo TT tenían niveles bajos de folatos plasmáticos, B₁₂ plasmática y B₂, las cuales son vitaminas esenciales en el ciclo metabólico del ácido fólico y por lo tanto esperaríamos encontrar que estos individuos cuya actividad enzimática está reducida tuvieran niveles bajos de 5 MTHF e hiperhomocisteinemia, este último debido a niveles bajos de vitamina B₁₂, la cual sirve como cofactor para la enzima

metionina sintasa (MS), participando también en la remetilación de homocisteína a metionina.

Contrariamente a lo reportado en la literatura nuestros resultados no mostraron asociación entre CCR, genotipo TT ni a un consumo menor de ciertas vitaminas del grupo B.

Aunque el mecanismo específico por el cual estas vitaminas supuestamente reducen el riesgo para CCR no se conoce; existen teorías que explican que la protección podría estar relacionada con la disponibilidad de purinas y pirimidinas para la síntesis de DNA produciendo una reparación eficiente no permitiendo de esta manera la incorporación de grupos uracilos al DNA.

También se ha postulado que la deficiencia de folato provoca rupturas cromosómicas y que el genotipo mutante podría proteger contra estas rupturas cuando la concentración de folato intracelular es baja debido al secuestro de 5-10-MTHF que es requerido para la conversión de deoxiuridilato (dUMP) a timidilato (dTMP).

Para tratar de explicar mejor estas hipótesis Guenther y cols. (27) investigaron las propiedades de la enzima MTHFR en *Escherichia coli* la cual existe en dos formas: la inactiva que es un dímero y la activa que es un tetrámero. Sus estudios demostraron que el portar el genotipo mutante, provoca una débil asociación entre el dinucleótido de flavina-adenina y la enzima, permitiendo que esta sea más susceptible a la disociación, predominando por lo tanto la forma de dímero. Los sustratos de folatos parecen proteger en contra de la inactivación enzimática causando que la molécula de flavina-adenina sea fijada en su sitio de unión a la enzima, impidiendo que esta se disocie.

Sin embargo la proteína humana difiere de la de *E. coli* debido a que la primera existe sólo como dímero y además contiene una región peptídica adicional que se une con SAM, que es un inhibidor alostérico de la enzima. No obstante, lo dicho por Guenther y cols. demostró que los sustratos de folatos protegen a la enzima de *E. coli* y humana mutante (así como la normal) de la inactivación térmica.

Con respecto al consumo de alcohol tampoco encontramos una relación significativa entre este y el grupo de pacientes con genotipo TT o genotipo CC+CT, por lo que estos resultados representan un paradigma de la inconsistencia de los datos hasta ahora reportados.

Los estudios en los que se han relacionado estos factores dietéticos con CCR y el ser portador del genotipo TT indican que estos individuos tienen bajos niveles plasmáticos de 5-metil tetrahidrofolato por el simple hecho de ser homocigotos mutantes y si aunado a

esto son consumidores frecuentes de bebidas alcohólicas, las cuales también disminuyen estos niveles, podrían abolir el efecto protector contra CCR que les confiere el ser homocigoto TT (13).

En conclusión nuestro trabajo muestra que la mayor proporción de los mexicanos posee una de las frecuencias más altas hasta ahora reportada para el alelo mutante (T), lo que implica la probabilidad de poseer una actividad enzimática reducida en nuestra población.

Por otro lado, no se confirma el efecto protector de la mutación del gen de la MTHFR reportado por otros autores (11, 13, 48 y 72) en pacientes con CCR y genotipo TT, ni su relación con las ingestas de ciertas vitaminas del grupo B.

Tampoco pudimos explicar porqué los pacientes con cáncer tienen ingestas promedio mayores de folatos y vitaminas B₂ y B₆ en comparación con la población general. Por lo que no pudimos concluir definitivamente si un cambio en la dieta es efectivo en la reducción del riesgo de CCR.

De igual modo no podemos dar por hecho que una dieta con adecuado consumo de vitaminas e ingestas menores o nulas de alcohol tenga una influencia favorable en el riesgo y mortalidad para CCR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS;
PARA EL PROTOCOLO DE CANCER COLORECTAL**

PARA SER LLENADO SOLO POR EL MEDICO RESPONSABLE:

NOMBRE: _____

No.

DR./A.: _____

REGISTRO: _____

CASO:

CONTROL

CONTROL

SANO

CON C.A. DE
PROSTATA

CON C.A. DE
MAMA

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO PRODUCTOS LACTEOS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MEJOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES 1-3	1	VECES A LA SEMANA 2-4	5-6	1	VECES AL DIA 2-3	4-5	6
UN VASO DE LECHE ENTERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O UN TAZA COFFAGE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE QUESO OASACA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHEJAMUNJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TAZA DE YOGURT O BULGAROS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN BARDOLLO CON HELADO DE LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

con autorización del INSP.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted frutas?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad. Incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

ALIMENTO FRUTAS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MEHOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES 1-3	1	VECES A LA SEMANA 2-4	5-6	1	VECES AL DIA 2-3	4-5	6
UN PLATANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA NARANJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE MELON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA MANZANA FRESCA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE SANDIA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PAPAYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PERA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN MANGO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA MANDARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE FRESAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN DURAZNO CHABACANO O NECTARINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE UVAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TUNA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE CIRUELAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE MAMEY	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN ZAPOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumio usted huevos, carnes y embutidos?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO HUEVO, CARNES Y EMBUTIDOS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MECOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES 1-3	1	VECES A LA SEMANA 2-4	5-6	1	VECES AL DIA 2-3	4-5	6
UN HUEVO DE GALLINA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PIEZA DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE JAMON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE CARNE DE RES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PORCION DE ATUN	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PEDAZON DE CHICHARRON	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA SALCHICHA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE TOCINO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN BISTEK DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE PESCADO FRESCO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE SARDINAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE MARISCOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE CARNITAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE BARBACOA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted verduras?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO VERDURAS	FRECUENCIA DE CONSUMO											
	NUNCA	MEJOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	1	VECES A LA SEMANA	2-4	5-6	1	VECES AL DIA	2-3	4-5	6
UN QUINUA EN SALSA O QUINUA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN QUINUA CRUDO O EN ENSALADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PAPA O CAMOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE ZANAHORIAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TAZA DE LECHUGA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE ESPINACHAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE MORRITOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE SOPA CREMA DE VERDURAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIO AGUACATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE FLOR DE CALABAZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE COLIFLOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MEDIA TAZA DE EJOTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CHILES DE LATA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATILLO CON CHILE SECO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN ELOTE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo, ¿Con qué frecuencia consumio usted leguminosas? Por favor, indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO LEGUMINOSAS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MECOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATO DE FRIJOLLES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
MECA TAZA DE CHICHAROGOS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON HABAS VERDES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON HABAS SECAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON LENTEJAS O CARBANTES	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumio usted cereales? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO CEREALES	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MECOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA TORTILLA DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA TORTILLA DE TRIGO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BIMBO)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN BOLLITO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA PIEZA DE PAN DULCE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE ARROZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO DE AVENA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN TAZON DE CEREAL DE CAJA (TIPO HOJUELAS DE MAIZ) ¿CUAL? _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUAL? _____	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted golosinas y costres?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO GOLOSINAS	NUNCA	FRECUENCIA DE CONSUMO								
		MEIOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES 1-3	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
			1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
UNA REBANADA DE PASTEL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA CUCHARADITA DE ATE MIEL O MERMELADA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA CUCHARADITA DE CHOCOLATE EN POLVO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA FANJILLA DE CHOCOLATE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA BOLSA PEQUEÑA DE FRITURAS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted bebidas?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO BEBIDAS	NUNCA	FRECUENCIA DE CONSUMO								
		MEIOS DE UNA VEZ AL MES	VECES AL MES 1-3	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
			1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6	
UN REFRESCO DE COLA MEDIANO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN REFRESCO CASEOSO DE SABOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN REFRESCO DIETETICO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UN VASO CON AGUA DE SABOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA TAZA DE CAFE SIN AZUCAR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA CERVEZA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA COPA DE VINO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
UNA BEBIDA CON RON, BRANDY O TEQUILA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Durante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y que tipo de aceite utiliza para cocinar?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad.

ALIMENTO GRASAS	NUNCA	FRECUENCIA DE CONSUMO									
		MEJOS DE UNA VEZ AL MES	VECES A MES 1-3	1	2-4	5-6	VECES AL DÍA 1	2-3	4-5	6	
ACEITE DE MAIZ	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE SOYA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE GIRASOL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE CARTAMO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ACEITE DE OLIVA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MARGARITA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE CREMA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MAYONESA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MANTEGA VEGETAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UNA CUCHARADITA DE MANTEGA ANIMAL	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TESTE CON
FALLA DE ORIGEN

Durante el año previo a este día, ¿Con qué frecuencia consumió usted de los antojitos mexicanos que se enlistan a continuación?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO ANTOJITOS	NUNCA	VECES DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN TACO AL PASTOR	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN SOPE O BUESADILLA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN PLATO CON POCHOLE	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UN TAMAÑO	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Por favor, indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encuentre entre los alimentos anteriores, el año previo a este día.

ALIMENTO	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
	1	2-4	5-6	1	2-4	4-5	6
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

¿Le agrega sal a sus alimentos antes de probarlos?

Si _____

No _____

¿Se come el pellejo del pollo?

Si _____

No _____

¿Ha tomado vitaminas en los últimos tres meses?

Si _____

No _____

Si respondió afirmativamente a la anterior ¿Cuántas toma al día?

¿Recuerda el nombre de su multivitamínico?

No _____

De las vitaminas que ha tomado ¿alguna contiene ácido fólico?

Si _____

No _____

¿Ha cambiado su alimentación en los últimos tres meses?

Si _____

No _____

OBSERVACIONES: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO 2

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ENCUESTA DEL DEPARTAMENTO DE GENETICA PARA PROTOCOLO DE CANCER COLORECTAL

NO. CASO/CONTROL:
 REGISTRO: _____

FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: _____
 SEXO: F M EDAD: _____ años F N: _____

LUGAR DE NACIMIENTO: _____

LUGARES DONDE HA VIVIDO

TIEMPO:

OCCUPACIONES:

TIEMPO:

CONTACTO CON SUSTANCIAS

DOMICILIO ACTUAL: _____

TELEFONO: _____

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS:

TABAQUISMO: SI NO No. Cigarros _____ día durante _____ años

ALCOHOLISMO:

SI NO cantidad: _____ frecuencia

_____	d	s	a	ml
_____	d	s	a	ml
_____	d	s	a	ml
_____	d	s	a	ml
_____	d	s	a	ml

Total: _____ ml/día

EJERCICIO:

SI NO
 horas: _____ / semana

ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS:

MENARCA: _____ RITMO: _____ FUM: _____ IVSA: _____ EDAD DE G: _____

G: _____ P: _____ PERDIDAS FETALES: _____ C: _____ FUP: _____

LACTANCIA:

SI NO TIEMPO: _____ meses

FUPAP: _____ RESULTADOS: _____

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

ANTICONCEPTIVOS HORMONALES:

SI NO

ORALES	INYECTABLES	TIEMPO

MENOPAUSIA _____ años.

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO:

SI NO

ORAL: _____

INYECTABLE _____

TIEMPO: _____ meses/ años

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:

Enfermedad inflamatoria intestinal

Mastopatía fibroquística

Hiperplasia prostática benigna

Enfermedad de Crohn

Vasectomía

CUCI

Poliposis

APE

DIAGNOSTICO DE TUMOR:

EDAD DE DIAGNOSTICO: _____ años.

EDAD DE INICIO DE LOS SINTOMAS. _____ años.

COLON RECTO MAMA PROSTATA NINGUNO

METODOS DIAGNOSTICOS:

LABORATORIO	GABINETE	HISTOPATOLOGICO	ENDOSCOPICO	OTROS

TRATAMIENTOS EMPLEADOS:

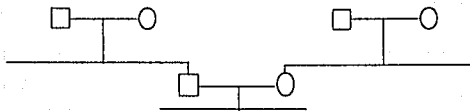
QUIRURGICOS: _____

CONDICIÓN ACTUAL:

Seguimiento sin tratamiento

Tratamiento activo

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES.

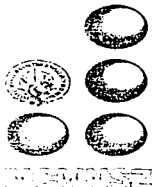
INDIVIDUO	TIPO DE CANCER	OTROS PADECIMIENTOS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

no

ANEXO 3

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

HOJA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Por medio de la presente acepto participar en el estudio de investigación sobre aspectos genéticos y nutricionales en distintos tipos de cáncer.

Se me ha explicado en que consiste éste estudio y estoy de acuerdo en responder una encuesta y que se me tome una muestra de sangre para efectuar estudios de laboratorio, cuantificar niveles de ciertas vitaminas y realizar estudios moleculares.

Estoy consciente de que este procedimiento no pone en riesgo mi salud, y sé los beneficios que podrán obtenerse al realizarlo.

Nombre

Firma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Iztapalapa,
- C.P. 14000 México, D.F.
- Tels. 55-73-12-00
- 55-73-06-11

62

BIBLIOGRAFIA

REVISTAS :

1. Ahnen J., The genetic basis of colorectal cancer risk, *Adv. Intern. Med.* 41: 531 – 52, 1996.
2. Barranco SC., Perry Roger R., et al., Relationship Between Colorectal Cancer Glutathione Levels and Patient Survival, *Dis Colon Rectum*, 43 (8): 1133 –1140, 2000.
3. Benito E., Obrador A., et al., A population-based case-control study of colorectal cancer in Majorca. I. Dietary factors. *Int. J Cancer* 45: 69 – 76, 1990.
4. Berry RJ., Li Zhu, et al. Prevention of Neural Tube Defects with Folic Acid in China. *The New England J. of Medicine* 1999, 341 (20): 1485 – 1490.
5. Bleeker WA, M.D , Hayes VM, Ph. D., et al., Prognostic Significance of K-ras and TP53 Mutations in the Role of Adjuvant Chemotherapy on Survival in Patients with Dukes C Colon Cancer, *Dis Colon Rectum*, 44 (3) 358 – 363, 2001.
6. Boland CR., Sinicrope FA., et al., Colorectal cancer Prevention and Treatment, *Gastroenterology* 118: S115 – S128, 2000.
7. Bruce WR., Giacca A. and Medline A., Possible Mechanisms Relating Diet and Risk of Colon Cancer, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 9 (December) 1271 – 1279, 2000.
8. Burt Randall W., MD, Familiar Risk and Colorectal Cancer, *Gastroenterology Clinics of North America*, 25 (4): 793 – 803, 1996.
9. Colbert LH., Hartman TJ., et al., Physical Activity In Relation to Cancer of the Colon and Rectum in a Cohort of Male Smokers, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention* 10 (March) 265 – 266, 2001.
10. Contreras CB., y Platt GJ., Epidemiología del Cáncer del Aparato Digestivo en el Estado de Sonora, *Revista de Gastroenterología de México*, 60 (3): 175.
11. Chen J., Giovannucci E. and Hunter DJ., MTHFR Polymorphism, Methyl-Replete Diets and the Risk of Colorectal Carcinoma and Adenoma among U.S. Men and Women: An Example of Gene-Environment Interactions in Colorectal Tumorigenesis, *J. Nutr.* 129: 560S – 564S, 1999.
12. Chen J., Giovannucci E., et al., A prospective study of methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase gene polymorphisms, and risk of colorectal adenoma, *Carcinogenesis*, 19 (12) 2129 – 2132, 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

13. Chen J., Givannucci E., et al., A Methylene tetrahydrofolate Reductase Polymorphism and the Risk of Colorectal Cancer, *Cancer Research*, 56 (Nov 1) 4862 – 4864, 1996.
14. Chung DC., The Genetic Basis of Colorectal Cancer: Insights Into Critical Pathways of Tumorigenesis. *Gastroenterology* 119: 854 – 865, 2000.
15. de Franchis R., Buoninconti A., et al., The C677T mutation of the 5,10-methylene tetrahydrofolate reductase gene is a moderate risk factor for spina bifida in Italy, *J Med Genet* 35: 1009 – 1013, 1998.
16. De Jong UW, Day NE., et al., The distribution of cancer within the large bowel. *Int. J Cancer*, 10: 463 – 77, 1972.
17. Delgado E. I., Martínez-García S. G. y cols., Mutación 677T del gen MTHFR en adenomas y cáncer colorrectal en una muestra de la población del noreste de México. Resultados Preliminares. *Revista de Gastroenterología de México*, 66 (1): 32 – 37, 2001.
18. Eichholzer M., Luthy F., et al., Folate and risk of colorectal, breast and cervix cancer: the epidemiological evidence. *Swiss Med. Wkly*, 131: 539 – 549, 2001. www.smw.ch
19. Ferrante Jeanne M., MD, Colorectal Cancer Screening. *Medical Clinic of North America*, 80 (1) 27 – 43, 1996.
20. Freudenheim Jo. L., Graham S., et al., Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int. J Epidemiol*, 20: 368 – 374, 1991.
21. Freudenheim Jo L. and Rashmi S., Symposium: Interactions of Diet and Nutrients with Genetic Susceptibility in Cancer. *J. Nutr.* 129: 550S – 551S, 1999.
22. Galindo Gallegos M., M.D., Fernández MJ., M. D., et al., Prognostic Influence of p53 Nuclear Overexpression in Colorectal Carcinoma. *Dis Colon and Rectum*, 43 (7): 971 – 976, 2000.
23. Gallo Reynoso S., Candelaria M., Pólipos neoplásicos del colon. *Revista de Gastroenterología de México* 1992, 57: 27 – 31.
24. Gervaz Pascal M. D., Bouzourene Hanifa M. D., et al., Dukes B Colorectal Cancer, Distinct Genetic Categories and Clinical Outcome Based on Proximal or Distal Tumor Location. *Dis Colon Rectum*, 44 (3): 364 – 373, 2001.
25. Goyette P., Christensen B., et al., Severe and Mild Mutations in cis for the Methylene tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Gene, and Description of Five Novel Mutations in MTHFR. *Am. J. Hum. Genet*, 59: 1258 – 1275, 1996.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

26. Greenblatt M. S. Benett W. P., et al., Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*, 54: 4855 – 4878, 1994.
27. Guenther BD., Sheppard Ch. A., Tran Pamela, et al., The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from *Escherichia coli* suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia. *Nature Structural Biology*, April 1999 6 (4): 359 – 365.
28. Hardy RG., Meltzer SJ., Janusz and Jankowski A., ABC of colorectal cancer. *Molecular Basis for Risk Factors*, *BMJ*, 321: 886 – 889, 2000.
29. Jacobs EJ., Connell CJ., et al., Vitamin C and Vitamin E Supplement Use and Colorectal Cancer Mortality in a Large American Cancer Society Cohort. *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (January) 17 – 23, 2001.
30. Jacobs Lucien R. (MD), Fiber and Colon Cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* 1988, 17 (4): 747 – 757.
31. Jass Jeremy R., M.D. Hyperplastic Polyps of the Colorectum- Innocent or Guilty?, *Dis. Colon Rectum*, 44 (2): 163 – 166, 2001.
32. Kampman E., Slattery ML., et al., Meat Consumption, Genetic Susceptibility, and Colon Cancer Risk: A United States Multicenter Case-Control Study. *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (January) 15 – 24, 1999.
33. Kang Soo-Sang, Zhou J., et al., Intermediate Homocysteinemia: A Thermolabile Variant of Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Am J. Hum. Genet.* 43: 414 – 421, 1988.
34. Kim Edward C., and Lance P., MD., Colorectal polyps and the their relationship to cancer. *Gastroenterology Clinics of North America*, 26 (1): 1 –17, 1997.
35. Kim Young-In MD. Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms, Folate, and Cancer Risk: A Paradigm of Gene-Nutrient Interactions in Carcinogenesis. *Nutrition Reviews*, 58 (7): 205 – 217, 2000.
36. Kim Young-In. Folate and carcinogenesis: Evidence, mechanism, and implications. *J. Nutr. Biochem.* 10: 66 – 88, 1999.
37. Kinzie JL., Silverman AL., et al., Screening and Surveillance for Colorectal Cancer, *Gastroenterology Clinics of North America*, 17 (4): 793 – 805, 1988.
38. Krishnan K., Ruffin MT., et al., Colonic Mucosal Prostaglandin E₂ and Cyclooxygenase Expression before and after Low Aspirin Doses in Subjects at High Risk or at Normal

- Risk for Colorectal Cancer, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (May) 447 – 453, 2001.
39. Lai C. and Shields PG., The Role of Interindividual Variation in Human Carcinogenesis, *J. Nutr.* 129: 552S – 555S, 1999.
 40. Lathrop Stern L., Mason JB., et al., Genomic DNA Hypomethylation, a Characteristic of Most Cancer, Is Present in Peripheral Leukocytes of Individuals Who Are Homozygous for the C677T Polymorphism in the Methyltetrahydrofolate Reductase Gene, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 9 (August): 849 – 853, 2000.
 41. LaVecchia C., Negri E., et al., A case-control study of diet and colorectal cancer in northern Italy, *Int. J. Cancer* 41: 492 – 498, 1988.
 42. León Rodríguez E. y Candelaria Hernández M., Cáncer de colon en el Instituto Nacional de la Nutrición. I. Resultados del tratamiento de 1979 a 1989, *Revista de Investigación Clínica*, 48: 191 – 198, 1995.
 43. León Rodríguez E. y Candelaria Hernández M., Cáncer de colon en el Instituto Nacional de la Nutrición. II. Tumores sincrónicos y metacrónicos, *Revista de Investigación Clínica*, 48: 275 – 279, 1996.
 44. Levi E., Stryker S.J. and Roa M.S., p53 Protein Overexpression in Colorectal Tumors from Patients with Familial Adenomatous Polyposis: Is it an Early or Late Event?, *The American Journal of Gastroenterology*, 91 (1): 11 – 14, 1996.
 45. Levine A.J., Siegmund KD., et al., The Methyltetrahydrofolate Reductase 677C----T Polymorphism and Distal Colorectal Adenomas Risk, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 9 (July): 657 – 663, 2000.
 46. Luna Pérez P., Reyna Huelga A. y cols., Cáncer Colorrectal, *Revista de Gastroenterología de México*, 62 (3): 175 – 183, 1997.
 47. Lynch HT., Lanspa S.J., et al., Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer- Lynch Syndromes I and II, *Gastroenterology Clinics of North America*, 17 (4): 679 – 711, 1988.
 48. Ma J., Giovannucci E., et al., Methyltetrahydrofolate reductase Polymorphism, Dietary Interactions, and Risk of Colorectal Cancer, *Cancer Research*, 57 (March 15) 1098 – 1102, 1997.
 49. Ma J., Stampfer M.J., et al., A Polymorphism of the Methionine Synthase Gene: Association with Plasma Folate, Vitamin B₁₂, Homocyst(e)ine, and Colorectal Cancer Risk, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (September): 925 – 929, 1999.

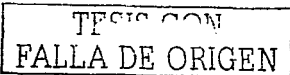
50. Magne Ueland P., Hustand S., et al., Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism, *TRENDS in Pharmacological Sciences*, 22 (4): 195 – 201, 2001.
51. Malilla N., Virtamo J., et al., The Effect of α -Tocopherol and β -Carotene Supplementation on Colorectal Adenomas in Middle-Aged Male Smokers, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (June) 489 – 493, 1999.
52. McKelvey W., Greenland S., et al., A Case-Control Study of Colorectal Adenomatous Polyps and Consumption of Food Containing Partially Hydrogenated Oils, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (June) 519 – 524, 1999.
53. Mutchinick O., López M., et al., High Prevalence of the Thermolabile Methylene-tetrahydrofolate Reductase Variant in Mexico: A Country with a Very High Prevalence of Neural Tube Defects, *Molecular Genetics and Metabolism* 68: 461 – 467, 1999.
54. Narod SA., Host Susceptibility to Cancer Progression, *Am. J. Hum. Genet.*, 63: 1-5, 1998.
55. Nystrom Lahti M., Wu Y., et al., DNA mismatch repair gene mutations in 55 kindreds with verified or putative hereditary non-polyposis colorectal cancer, *Human Molecular Genetics*, 5 (6): 763 – 769, 1996.
56. Pepe G., Camacho Venegas O., et al., Heterogeneity in World Distribution of the Thermolabile C677T Mutation in 5, 10-Methylene-tetrahydrofolate Reductase, *Am. J. Hum. Genet.*, 63: 917 – 920, 1998.
57. Pita Rodriguez G., Acido fólico y vitamina B₁₂ en la nutrición humana. *Revista Cubana Aliment Nutr* 12 (2): 107 – 119, 1998.
58. Poller DN., Baxter KJ. and Shepherd NA., p53 and Rb1 protein expression: are they prognostically useful in colorectal cancer?, *British Journal of Cancer* 75 (1): 87 – 93, 1997.
59. Potter JD., Bigler J., et al., Colorectal Adenomatous and Hyperplastic Polyps: Smoking and N-Acetyltransferase 2 Polymorphisms, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (January) 69 – 75, 1999.
60. Potter JD., Siattery ML., Bostick Robert M. and Gapstur Susan M., Colon Cancer: A Review of the Epidemiology, *Epidemiologic Reviews*, 1993, 15 (2): 499 – 545.
61. Rady PL., Tying SK., et al., Methylene-tetrahydrofolate Reductase (MTHFR): The Incidence of Mutations C677T and A1298C in the Ashkenazi Jewish Population, *Am. J. of Med. Genet.* 96: 380 – 384, 1999.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

62. Reyes-Moctezuma GA., Valenzuela Hernández T. y cols., Prevalencia de Cáncer del aparato digestivo en población derechohabiente del IMSS en el Estado de Sinaloa, México, *Revista de Gastroenterología de México*, 62 (2): 98 – 100, 1997.
63. Sandhu MS., White IR. and McPherson K., Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analytical Approach, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (May) 439 – 446, 2001.
64. Saraga E., Bautista D., et al., Genetic Heterogeneity in Sporadic Colorectal Adenomas, *Journal of Pathology*, 81: 281 – 286, 1997.
65. Schneider JA., Rees DC., et al., Worldwide Distribution of a Common Methylene-tetrahydrofolate Reductase Mutation, *Am. J. Hum. Genet.*, 62: 1258 – 1260, 1998.
66. Senba S., Konishi F., et al., Clinicopathologic and genetic features of nonfamilial colorectal carcinomas with DNA replication errors, *Cancer* 82 (2): 279 – 285, 1998.
67. Shen H., Spitz MR., et al., Polymorphisms of Methylene-tetrahydrofolate Reductase and Risk of Lung Cancer: A Case-Control Study, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (April) 397 – 401, 2001.
68. Silverman AL., MD, Desai Tusar K., MD, Dhar Ravi, MD, et al., Clinical Features, Evaluation, and Detection of Colorectal Cancer, *Gastroenterology Clinics of North America*, 17 (4) : 713 – 723, 1988.
69. Sinha R. and Caporaso N., Diet, Genetic Susceptibility and Human Cancer Etiology, *J. Nutr.* 129: 556S – 559S, 1999.
70. Sinha R., Kulldorff M., et al., Dietary Intake of Heterocyclic Amines, Meat-derived Mutagenic Activity, and Risk of Colorectal Adenomas, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (May) 559 – 562, 2001.
71. Slattery ML., Boucher KM., Potter JD., et al., Eating Patterns and Risk of Colon Cancer, *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148 (1): 4 – 16.
72. Slattery ML., Potter JD., et al., Methylene-tetrahydrofolate Reductase, Diet, and Risk of Colon Cancer, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (Jun) 513 – 518, 1999.
73. Takagi Sho M.D., Kinouchi Yoshitaka, M.D. et al., Relationship Between Microsatellite Instability and Telomere Shortening in Colorectal Cancer, *Dis Colon Rectum*, 43 (10 suppl) S12 – S17, 2000.
74. Tovar-Guzmán V., Flores Aldana M., et al., Epidemiologic Panorama of Colorectal Cancer in Mexico, 1980 – 1993, *Dis Colon Rectum*, 41 (2): 225 – 231, 1998.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

75. Ulrich CM., Kampman E., et al, Colorectal Adenomas and the C677T MTHFR Polymorphism: Evidence for Gene-Environment Interaction?, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (August) 659 – 668, 1999.
76. Ulrich CM., Kampman E., et al., Lack of Association between the C677T MTHFR Polymorphism and colorectal hyperplastic polyps. *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 9 (April) 427 – 433, 2000.
77. Ulvik A., Evensen T., et al., Smoking, Folate and Methylenetetrahydrofolate Reductase Status as Interactive Determinants of Adenomatous and Hyperplastic Polyps of Colorectum. *Am J of Med Genet* 101: 246 – 254, 2001.
78. van der Put Nathalie M. J., Gabreels F., et al., A Second Common Mutation in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene: An Additional Risk Factor for Neural-Tube Defects?, *Am. J. Hum. Genet.*, 62: 1044 – 1051, 1998.
79. Vargas Vorácková F., *Cancer de Colon: ¿ Se Justifica el Tamizaje en México?*, *Revista de Gastroenterología de México*, 61 (4 Supl. 2): 46 – 47, 1996.
80. Vernon SW., Myers RE., et al., Factors Associated with Perceived Risk in Automotive Employees at Increased Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (January) 35 – 43, 2001.
81. Villalobos J.J., Vargas F., Villareal H. A., et al., Estudio prolectivo de 10 años de cáncer del aparato digestivo. *Revista de Gastroenterología de México* 1990, 55: 17-24.
82. Wargovich MJ., Baer AR., et al., Dietary Factors and Colorectal Cancer, *Gastroenterology Clinics of North America*, 17 (1): 727 – 741, 1988.
83. Wiencke JK., Zheng S., et al., Aberrant Methylation of p16^{INK4} in Anatomic and Gender-specific Subtypes of Sporadic Colorectal Cancer, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 8 (June) 501 – 506, 1999.
84. Wijnen J, Khan PM, et al., Hereditary nonpolyposis colorectal cancer families not complying with the Amsterdam criteria show extremely low frequency of mismatch-repair-gene mutations, *Am. J. Hum. Genet.* 61 (2): 329 – 335, 1997.
85. Willet CG., Tepper JE., Cohen AM., et al., Failure Patterns Following Curative Resection of Colonic Carcinoma. *Annals of Surgery*, 1984, 200 (6):685-690.
86. Wilson A., Leclerc D., et al. Molecular basis for methionine synthasa reductase deficiency in patients belonging to the cblE complementation group of disorders in folate/cofolamin metabolism. *Human Molecular Genetics*, 8 (11): 2009 – 2016, 1999.



 TFGIC COM
 FALLA DE ORIGEN

87. Willett W., Stampfer M. J. et al., Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women, *N. Engl. J. Med.* 323: 1664 – 1672, 1990.
88. Willett WC., Diet and Cancer: One View at the Start of the Millennium, *Cancer Epid. Biomarkers and Prevention*, 10 (January) 3 – 8. 2001.
89. Wu Xiao C., M.D., M.P.H., Chen V.V., Ph.D., et al., Subsite-Specific Incidence Rate and Stage of Disease in Colorectal Cancer by Race, Gender, and Age Group in the United States, 1992 – 1997, *Cancer*, 92 (10): 2547 – 2553. 2001.
90. Wüllenweber HP., Sutter Ch., et al., Evaluation of Bethesda Guidelines in Relation to Microsatellite Instability, *Dis Colon Rectum*, 44 (9) 1291 – 1299, 2001.
91. Yamauchi T., M.D., Watanabe M., M.D., et al., Cyclooxygenase-2 Expression as a New Marker for Patients with Colorectal Cancer, *Dis Colon Rectum*, 45 (1): 98 – 103, 2002.
92. Baron J., Cole BF., Sandler RS., et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas, *N Engl J Med* 2003 march 6:348 (10): 891-9.
93. Germiano Martínez EE., Peña Ruiz E., Villanueva Saenz y cols. Neoplasias sincrónicas en cáncer colorrectal. *Rev. Gastroenterol Mex.*, Vol. 65, Núm 2, 2000.
94. Herrea L., Kakati S., Gibas L. y cols. Gardner Syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am J Med Genet*, 1987; 25:473-476.

LIBROS

95. Burt Randall W., Lipkin M. *Gastrointestinal Cancer in The Genetic Basis of Common Diseases*, 650 – 679, 1997.
96. DeVita VT., Jr., Hellman S. and Rosenberg SA. *Cancer of the Colon in Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5ª. Edition, Vol 1, Edit. Lippincott-Raven, Section 7. 1144 – 1162. 2000.
97. Front A., Martín C., y Abad A. *Cáncer de colon y recto (I). Generalidades en Oncología Clínica*, 191 – 202.
98. Harrison's, *Cell Biology of cancer in Principles of Internal Medicine*, 14 th ed., Vol 1, McGraw-Hill, 1998, Chap. 83, pp 505 – 512.
99. Haskell CM. *Colorectal Cancer, natural history, diagnosis, and staging in Neoplasms of the Gastrointestinal System*, Chapter 43, 703 – 717.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

100. Karp G., Mecanismos de reparación del ADN en Biología Celular y Molecular, 1ª ed., McGraw-Hill Interamericana, 1998, Capítulo 13, pp 546 – 579.
101. Mahan LK., Arlin MT., Vitaminas en Nutrición y Dietoterapia, 8ª ed., editorial Interamericana – McGraw Hill, 1995, capítulo 6, pp 87 – 99.
102. Robbins Cortran K., Cáncer de Colon y Recto en Patología estructural y Funcional, 4ª edición, Vol I, Mc GrawHill, 1997.
103. Schwart, Shires and Spencer, Cancer de colon y recto en Principios de Cirugía, 5ª edición, Vol. II, Mc GrawHill, 1995.
104. Shils Maurice E., Olson James A., Shike Moshe, Ross A Catherine, Vitamins B12, B6, B2, Folic Acid in Modern Nutrition in Health and Disease, 9ª. ed, editorial Williams and Wilkins, 1995, Chapter 24, 25, 26, 27, pp 413 – 458.
105. Vogelstein B., Kinzler K., Colorectal Tumors in The Genetic Basis of Human Cancer, Mc GrawHill, 1998, Chapter 31, 565 – 583.

OTROS

106. Registro Nacional del Cáncer, 1998, Resultados; Dirección General de Epidemiología, SSA, México.
107. SNUT programa de computación diseñado para el cálculo de vectores nutricionales.
108. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from nucleated cell. Nucleic Acid Res 16:1215-1218, 1988.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN