

TRABAJO DE FIN DE GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Curso 2021-2022



Universidad de Valladolid

**‘ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE
AMINAS HETEROCÍCLICAS Y EL CÁNCER DE COLON’.**

Autor: Sergi de Godos de Prado.

Tutor/a: Isabel San José Crespo.

Departamento de Anatomía y Radiología.

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	6
ABSTRACT AND KEY WORDS	6
INTRODUCCIÓN	7
CÁNCER	7
CÁNCER DE COLON.....	7
ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL COLON	8
FISIOLOGÍA DEL COLON.....	11
AMINAS HETEROCÍCLICAS	12
JUSTIFICACIÓN	14
OBJETIVOS.....	14
METODOLOGÍA.....	14
Disección anatómica	14
Revisión bibliográfica	18
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	18
PROPUESTA DE DIETA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON	26
Modelo de DM:	26
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXO 1:	35

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES, FIGURAS Y TABLAS

Ilustraciones:

Ilustración 1. Anatomía del colon descendente. Elaboración propia.

Ilustración 2. Histología del colon. Elaboración propia, 2.5X aumentos.

Ilustración 3. Estuche con los utensilios para la disección. Elaboración propia.

Ilustración 4. Cadáver previo a apertura. Elaboración propia.

Ilustración 5. Tejido graso subcutáneo. Elaboración propia.

Ilustración 6. Fascia muscular. Elaboración propia.

Ilustración 7. Capa muscular. Elaboración propia.

Ilustración 8. Epiplón u omento. Elaboración propia.

Ilustración 9. Arterias sigmoideas y su unión con la mesentérica inferior del cadáver. Elaboración propia.

Ilustración 10. Calibración del menú propuesto mediante la base de datos 'EasyDiet'.
Elaboración propia.

Figuras:

Figura 1. Esquema de la formación de las AHs mediante creatina/creatinina, glucosa y aminoácidos. Extraído de ¹³.

Tablas:

Tabla 1. Medias y DS de la ingesta de carne, AHs derivadas de la carne, compuestos de hidrocarburos aromáticos policíclicos, y exposición a la mutagenicidad para casos y controles. Extraído de ²³.

Tabla 2. Resumen de datos obtenidos en los estudios citados sobre el contenido de AHs en los pescados tras cocinarlos a la parrilla. Elaboración propia.

Tabla 3. Resumen de los niveles de ingesta de AHs que se consideran de riesgo para padecer distintas patologías. Elaboración propia.

Tabla 4. Menú de 2000 kcal. Elaboración propia.

Tabla 5. Calibración de macronutrientes de la dieta propuesta. Elaboración propia.

ABREVIATURAS

AHs: Aminas heterocíclicas.

CC: Cáncer de colon.

DiMeIQx: 2-amino-3,4,8-trimetil-imidazo[4,5-f]quinoxalina.

DM: Dieta mediterránea.

EEUU: Estados Unidos.

Kcal: Kilocalorías.

MeIQx: 2-amino-3,8-dimetil-imidazo[4,5-f]quinoxalina.

PhIP: 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-*b*]piridina.

VCT: Valor calórico total.

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El cáncer de colon es una patología muy prevalente que se encuentra relacionada de forma directa con factores de la dieta. El objetivo principal de este trabajo es estudiar la posible asociación entre la ingesta de aminas heterocíclicas y la aparición de dicha enfermedad.

Se ha realizado un trabajo de disección del colon descendente que ha permitido conocer su estructura macroscópica y microscópica, y una revisión bibliográfica de artículos científicos y páginas de interés que tratan de dilucidar la relación entre aminas heterocíclicas y cáncer de colon, encontrándose publicaciones que tienden a afirmar o negar dicha asociación.

La cantidad de aminas heterocíclicas producidas depende del tipo de alimento y de la técnica culinaria empleada. En función del tipo de amina heterocíclica generada puede variar la porción anatómica del intestino grueso donde se produce la alteración.

La prevención es un factor de interés para el nutricionista por lo que se ha propuesto un menú basado en la dieta mediterránea.

Hay cierta controversia en lo que se refiere a la cuantificación de los niveles de aminas heterocíclicas que se producen, lo que evidencia la necesidad de seguir investigando sobre el tema.

Palabras clave: aminas heterocíclicas, cáncer de colon, dieta.

ABSTRACT AND KEY WORDS

Colon cancer is a very prevalent pathology that is directly related to dietary factors. The main objective of this work is to study the possible association between the intake of heterocyclic amines and the appearance of this disease.

A dissection of the descending colon has been carried out, which has allowed knowing its macroscopic and microscopic structure, and a bibliographic review of scientific articles and pages of interest that try to elucidate the relationship between heterocyclic amines and colon cancer, finding publications that tend to affirm or deny said association.

The amount of heterocyclic amines produced depends on the type of food and the culinary technique used. Depending on the type of heterocyclic amine generated, the anatomical portion of the large intestine where the alteration occurs can vary.

Prevention is a factor of interest to the nutritionist, which is why a menu based on the Mediterranean diet has been proposed.

There is some controversy regarding the quantification of the levels of heterocyclic amines that are produced, which shows the need for further research on the subject.

Keywords: heterocyclic amines, colon cancer, diet.

INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la agricultura y ganadería hace unos 10.000 años, están presentes en nuestra dieta numerosos compuestos con capacidad carcinogénica dando lugar a lo que los investigadores denominan 'enfermedades de la civilización', es decir, aquellas que son consecuencia de la discordancia entre el sistema gastrointestinal humano y las dietas actuales.

Gran cantidad estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que entre el 30% y el 40% de los cánceres están relacionados con la dieta. El cáncer colorrectal es la segunda causa más frecuente de fallecimientos por cáncer entre la población de Estados Unidos (EEUU) ¹. En el año 2012 la IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer) estima que el cáncer de colon (CC) era el tercero más común a nivel mundial en varones y el segundo en mujeres.

El CC genera un problema de salud pública tanto en los países en vía de desarrollo como en aquellos altamente desarrollados. Con el paso del tiempo se han ido implantando políticas dedicadas a la prevención y detección temprana del mismo ya que el 95% de los cánceres colorrectales surgen de pólipos adenomatosos benignos que se encuentran aproximadamente en el 60% de la población mayor de 60 años².

CÁNCER

El cáncer ³ es una enfermedad en la cual determinadas células se reproducen de forma descontrolada y se extienden a otras partes del organismo.

Por lo general, las células humanas se crean y reproducen por la división celular para formar células de acuerdo a las necesidades de nuestro cuerpo y, posteriormente, reemplazarlas al envejecerse.

Cuando no se produce este proceso de forma correcta, se crean células anormales y se multiplican cuando no deben, formándose tumores.

Los tumores pueden ser benignos (no se diseminan a tejidos próximos) o cancerosos (invaden tejidos próximos).

Se diferencian más de 100 tipos de enfermedades comunes causada por cánceres. Para que un cáncer se considere común, debe tener un número de casos superior a 40 000 por año ⁴.

CÁNCER DE COLON

El CC es aquel que se origina en el intestino grueso (colon) o en el recto (zona final del colon) ⁵. Presenta distintas etapas:

0. El cáncer se establece en la capa más interna del colon.
1. El cáncer se disemina a través de la pared muscular del colon.
2. El cáncer se disemina a los ganglios linfáticos.
3. El cáncer se disemina a órganos distintos al colon.

En la actualidad el carcinoma colorrectal es uno de los tumores más malignos de los países desarrollados. Su principal localización es en la transición entre el sigma y el recto o bien en el mismo recto.

Muchas veces, el CC no origina síntomas precoces, pero tras un periodo variable de evolución aparecerá: sensibilidad y dolor en la zona abdominal, 'melenas' o sangre en las heces, pérdida de peso sin una razón aparente y/o síntomas digestivos como diarrea, estreñimiento o heces anómalas.

Cabe destacar el concepto de adenoma colorrectal. Es un tumor de origen epitelial benigno cuyo crecimiento se da en áreas que no son glandulares, pero presentan una estructura interna similar a la del tejido glandular. Se trata de un precursor del cáncer colorrectal, es decir, la evolución del adenoma deriva en un carcinoma. Esta evolución se produce mediante la vía de inestabilidad de los cromosomas o de los microsatélites y puede durar de 10 a 15 años.

Detectar el CC antes de que aparezcan los síntomas es un reto. Los programas de detección de sangre oculta en heces y la realización de colonoscopias en población de riesgo son fundamentales para el diagnóstico precoz del mismo y por tanto para la supervivencia de los pacientes.

Con carácter general se conocen los siguientes tratamientos en función de las etapas en las que se encuentre el cáncer:

- Cirugía: Se utiliza para extirpar el tumor, mediante una colonoscopia si se encuentra en etapa 0. En caso de que esté en etapas más avanzadas (I, II y III) se realizará una resección del colon o colectomía.
- Quimioterapia: Se trata de una combinación de medicamentos durante 3 a 6 meses post cirugía, para conseguir la destrucción de las células cancerosas, en pacientes que se encuentren en etapa II.
- Radioterapia: Se usa para destruir el tejido canceroso en pacientes en etapa III, ya que el cáncer se ha diseminado a otros órganos externos al colon, como por ejemplo el hígado.

ANATOMÍA E HISTOLOGÍA DEL COLON

El intestino grueso ⁶ es la parte final del aparato digestivo, iniciando con la válvula ileocecal y terminando en el ano. La gran parte del intestino grueso se encuentra en la cavidad abdominal, y la porción final se ubica dentro de la cavidad pélvica. Además, existen partes intraperitoneales (envuelto en el peritoneo visceral) y extraperitoneales.

Su longitud es de 1.5 metros y posee un diámetro más grande que el de las demás zonas del tubo digestivo. Este diámetro no presenta uniformidad, ya que en la superficie serosa del colon se sitúan unos apéndices grasos denominados apéndices epiploicos, tenias y haustras.

Las haustras son unas dilataciones causadas por los movimientos peristálticos del intestino con apariencia sacular que confieren una forma característica de bolsas a lo largo del colon, pero ausentes en el recto. Cada una de estas dilataciones se separa de la siguiente por pliegues en forma de media luna en la superficie interna que corresponden a las constricciones de la superficie externa.

Las tenias son unas condensaciones en forma de tres bandas del músculo liso situadas por debajo del peritoneo. Realizan contracciones que son las responsables de la acción de peristalsis del intestino grueso para propulsar la materia fecal.

Los apéndices epiploicos son prolongaciones del peritoneo que se localizan en la superficie serosa del colon, es decir, desde el ciego hasta la unión del recto con el sigma. Están formados por vasos sanguíneos y grasa y poseen un tamaño inferior a 5 centímetros.

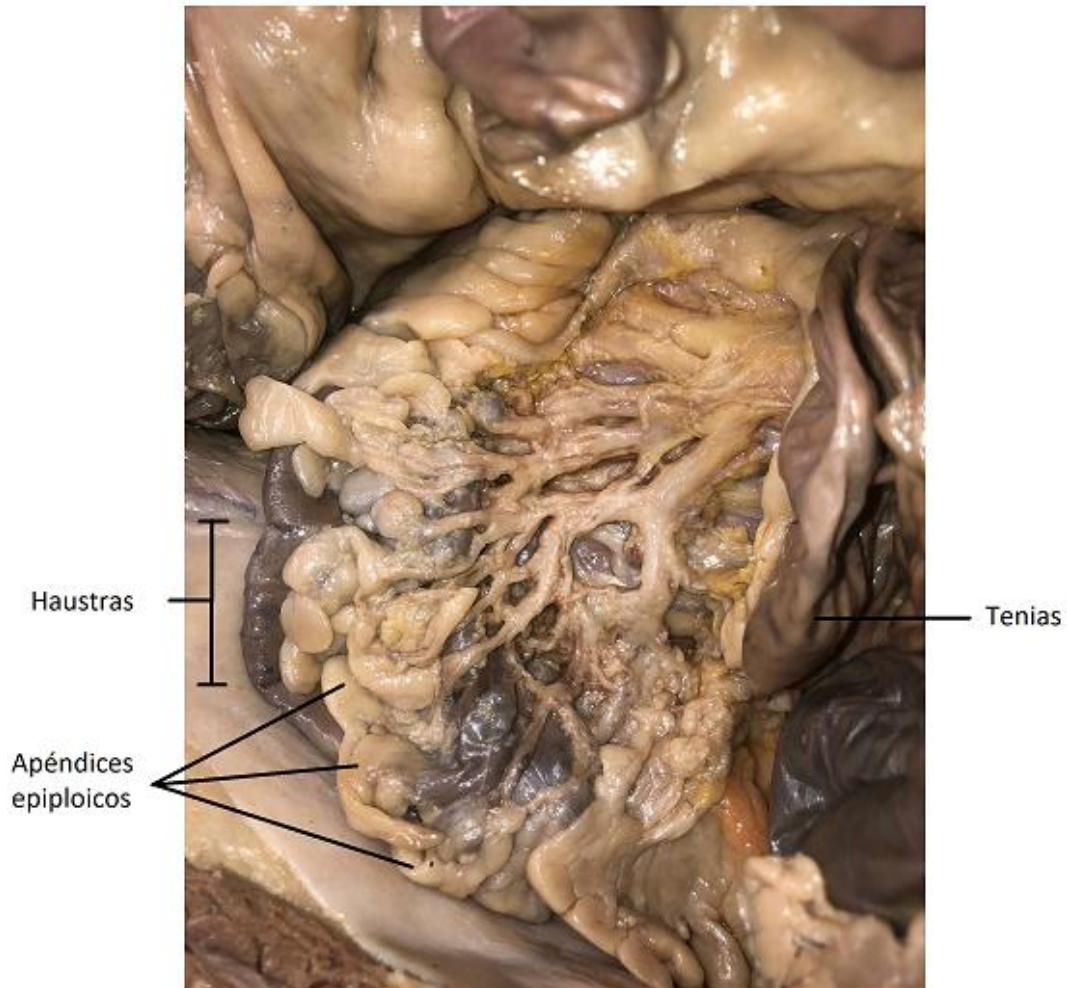


Ilustración 1. Anatomía del colon descendente. Elaboración propia.

Para realizar una descripción breve del intestino grueso presentamos una diferenciación de sus partes:

- Ciego: Se sitúa en la fosa ilíaca derecha, se conoce como la porción con mayor dilatación del intestino y de ella cuelga el apéndice vermiforme. Presenta una relación variable con el peritoneo ya que puede ser intra o retroperitoneal secundario y por tanto presentar meso o no.
- Colon:
 - Colon ascendente: Se encuentra a continuación del ciego. Ascende por el vacío o flanco derecho del abdomen hasta el hipocondrio derecho. Presenta una curvatura en la zona inferior del hígado, formando el ángulo hepático del colon. Es un órgano retroperitoneal, es decir, se encuentra detrás del peritoneo, membrana serosa que recubre el interior de la cavidad abdominal.

- Colon transverso: Una vez pasamos el ángulo hepático encontramos el colon transverso. Sigue una trayectoria horizontal hasta el hipocondrio izquierdo donde vuelve a curvarse formando el ángulo izquierdo o esplénico por su relación con el bazo. Es intraperitoneal y presenta un meso llamado mesocolon transverso que lo une a la pared posterior del abdomen. De su parte anterior surge un pliegue peritoneal que lo une al estómago y que cuelga por delante de las asas intestinales delgadas formando una especie de delantal llamado epiplón mayor.
- Colon descendente: Se denomina colon descendente a la porción situada desde la flexura esplénica hasta la cresta iliaca que ocupa el vacío o flanco derecho. Esta porción descendente al igual que la ascendente es retroperitoneal secundario y por tanto fija pues carece de meso.
- Colon sigmoide: Comienza en la cavidad pélvica y termina en el recto. Posee una forma de S con mucha movilidad pues es intraperitoneal y pose un meso llamado mesocolon sigmoide.
- Recto: Es la última porción del intestino grueso y, a su vez, del tubo digestivo. Se sitúa por debajo del peritoneo por lo que está posición lo define como infraperitoneal. Desciende desde la porción más superior de la cavidad pélvica hasta el sacro y cóccix. En la mujer queda encajado entre sacro y útero, sin embargo, en el hombre queda situado entre el sacro y la vejiga. Finalmente, termina en el conducto anal. A través del recto se eliminan las heces al exterior.

Vascularización del colon

Para hablar de la vascularización del intestino grueso ⁷ debemos distinguir las arterias y las venas.

La sangre arterial está conducida por la arteria aorta, la arteria mesentérica superior y la arteria mesentérica inferior. La arteria mesentérica superior irriga el ciego, el apéndice, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso. Esto lo hace a través de ramificaciones como son la arteria cólica derecha, arteria cólica media y arteria ileocólica. Por otro lado, la arteria mesentérica inferior vasculariza el tercio izquierdo del colon transverso, el colon descendente, el sigmoide, el recto y la parte superior del ano.

La sangre venosa corre por las venas mesentéricas superior e inferior y la vena esplénica. Estas tres forman la vena porta. La vena mesentérica superior recoge sangre del colon transverso y la vena mesentérica inferior recoge sangre del colon descendente y sigmoideo.

Inervación del colon

El ciego, el colon ascendente y el transverso están inervados por el vago. Sin embargo, el colon sigmoide, el recto y la ampolla anal lo hacen por los nervios pélvicos propios de la médula sacra. Es decir, la inervación extrínseca del colon procede de dos ramas parasimpáticas diferentes.

Por otro lado, la inervación simpática procede del ganglio mesentérico superior e inferior, responsable de enlentecer la motilidad del intestino grueso y reducir las contracciones del esfínter anal interno.

Histología del colon

Se realizó una tinción de hematoxilina-eosina (ANEXO 1) y observamos cortes transversales de la muestra de colon en el microscopio con un aumento de 2.5X.

El intestino delgado posee vellosidades para aumentar la absorción, pero esto no ocurre en el intestino grueso y, por tanto, tampoco en el colon descendente. Se pueden distinguir cuatro capas principales: mucosa, submucosa, muscular y serosa. Además, observamos las criptas y las células caliciformes.

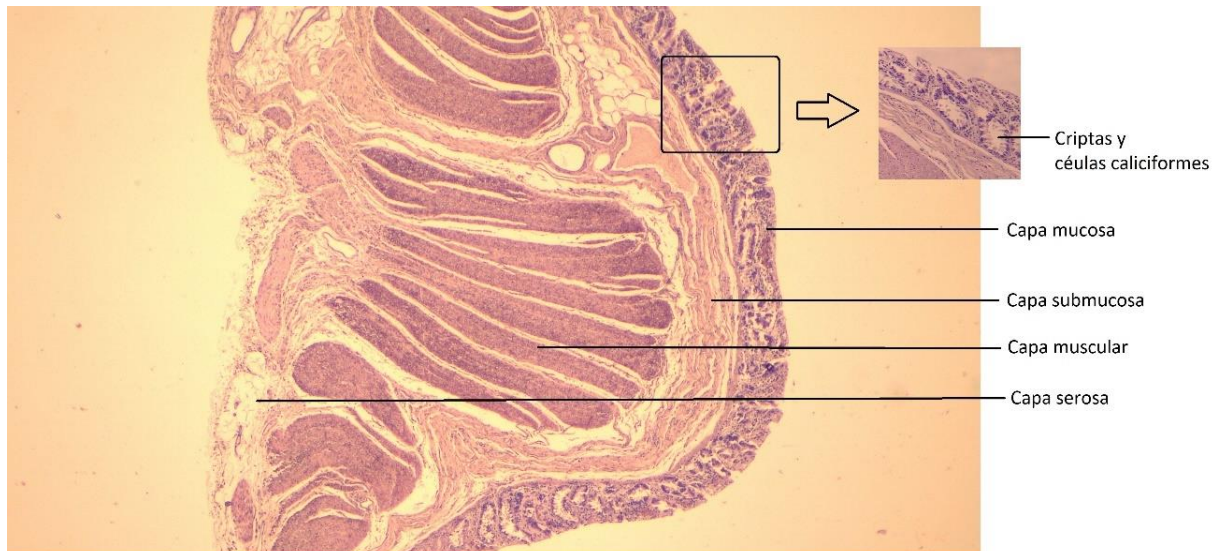


Ilustración 2. Histología del colon. Elaboración propia, 2.5X aumentos.

FISIOLOGÍA DEL COLON

El colon recibe a lo largo del día entre 1200 ml y 1500 ml de flujo ileal. De estos, se excretan mediante las heces entre 200 y 400 ml⁸.

La principal función del colon es ser un almacén de excrementos y realizar el mezclado de los contenidos para que se lleve a cabo la absorción de agua y de electrolitos.

Respecto a la motilidad del colon hay que decir que presenta movimientos de contracción que van a ser reguladores de la reabsorción de líquidos, disminuyendo o aumentando en función de lo que se requiera en cada situación.

Por otra parte, a lo largo de todo el sistema digestivo se encuentra un conjunto de bacterias que se denomina microbiota o flora intestinal. Dichas bacterias no son perjudiciales para el organismo, sino que van a ser muy beneficiosas interviniendo en múltiples funciones.

Como parte del tubo digestivo el colon posee una microbiota en la que destacan bacterias como: *Bacteroides*, *Porphyromonas*, *Bifidobacterias*, *Lactobacilos*, *Escherichia coli* y otros coliformes, *Enterococos* y *Clostridios*.

La microbiota intestinal lleva a cabo la fermentación de los residuos de la dieta que no se pueden digerir y del moco que se producen en el epitelio del intestino. A su vez, se lleva a cabo una síntesis de vitaminas.

Pero la función más destacada es la de la fermentación de hidratos de carbono a través de los cuales se van a formar los ácidos grasos de cadena corta. Éstos son el sustrato preferente para las células presentes en el colon (en concreto, el ácido butírico) por lo que van a tener efectos tróficos en el epitelio intestinal.

Otro de los ácidos grasos de cadena corta ⁹ que se forman son el ácido acético y el ácido propiónico, los cuales actúan como reguladores del metabolismo hepático de la glucosa. Además, favorecen la sensibilidad a la insulina por lo que son potentes hipoglucemiantes ya que reducen la glucemia postprandial.

AMINAS HETEROCÍCLICAS

Las AHs son compuestos químicos con una estructura formada por anillos heterocíclicos con un átomo de nitrógeno como mínimo (grupo amina). Se han descubierto más de 25 tipos de dichos compuestos, los cuales contienen de dos a cinco anillos aromáticos condensados.

Fueron descubiertas por el doctor Takashi Sugimura y sus colaboradores ¹⁰ en un ensayo realizado sobre el pescado asado, relacionándolas con una gran actividad mutagénica en los animales utilizados en el laboratorio.

Aparecen en los alimentos debido a los procesos de calentamiento de precursores como las proteínas, aminoácidos, creatinina, bases nitrogenadas, nucleósidos y azúcares. En función de la temperatura y el tiempo que dure ese proceso se formará una mayor o menor cantidad de AHs.

Por lo general, las AHs se han asociado únicamente con el consumo de carnes rojas y carnes blancas, pero vemos que realmente no es así ya que también aparecen en cocciones de pescados. De hecho, un estudio prospectivo basado en el Centro de Salud Pública de Japón documentó que más del 50% la ingesta total de AHs entre los japoneses procedía del pescado ¹¹.

Distinguimos dos grupos diferenciados en función de sus vías metabólicas y las estructuras de la molécula: aminocarbólicas (también llamadas aminas pirolíticas) las cuales se forman a temperaturas mayores de 300°C por pirólisis de las proteínas; y aminoimidazoazarenos formados a partir de los azúcares con unas temperaturas que oscilan de 100°C a 300°C ¹².

Dentro de las AHs más conocidas ¹³ destacamos la 2-amino-1-metil-6-fenilimidazol[4,5-*b*]piridina (PhIP), 2-amino-3,8-dimetilimidazol[4,5-*f*]quinoxalina (MeIQx), 2-amino-(1,6-dimetilfluorol[3,2-*e*]imidazol[4,5-*b*]piridina (IFP), y 2-amino-3,4,8-trimetilimidazol[4,5-*f*]quinoxalina (4,8-DiMeIQx), las cuales están formadas por la condensación de creatina o creatinina con la glucosa y los aminoácidos, como se muestra en la figura a continuación:

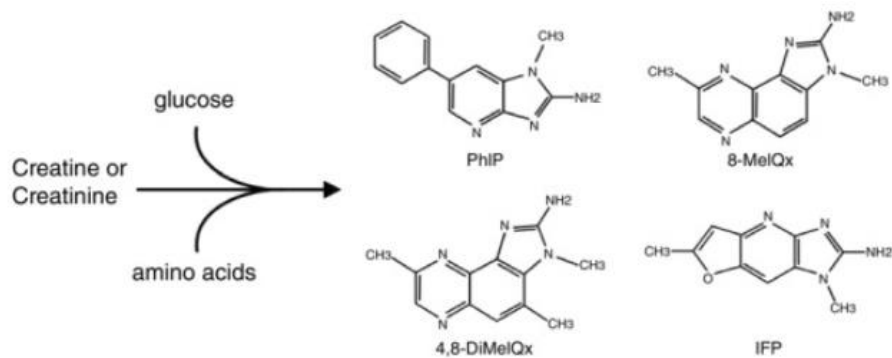


Figura 1. Esquema de la formación de las AHs mediante creatina/creatinina, glucosa y aminoácidos. Extraído de ¹³.

Formación de las aminos heterocíclicas:

Para comprender la formación de las AHs debemos saber qué es la reacción de Maillard. Se trata de una sucesión de reacciones químicas producidas durante el proceso de calentamiento de los alimentos. Es la unión no enzimática del grupo carbonilo de los aldehídos o las cetonas de los azúcares reductores con el grupo amino de las proteínas o ácidos nucleicos. A este proceso de unión se le denomina glicación ¹⁴.

La glicación despierta el interés de la gastronomía. Genera un tostado o pardeamiento con tonalidades de color marrón de forma visible durante el cocinado y cambios en el olor y aroma del alimento producido por unos compuestos denominados melanoidinas.

Como hemos citado anteriormente, las AHs pueden formarse por la reacción de Maillard cuando las temperaturas sobrepasan los 150°C o bien por la pirólisis de los aminoácidos y proteínas cuando son temperaturas muy elevadas (>300 °C), dando lugar a unas aminos pirólicas llamadas amino-carbolinas o bien β-carbolinas que presentan una carcinogenicidad menor a aquellas que se han formado por la reacción de Maillard.

Las AHs no son cancerígenas 'per se', sino que requieren una activación metabólica para interactuar de forma covalente con el ADN y de esta forma actuar como agente mutagénico. En una gran cantidad de estudios ¹⁵ se ha demostrado que el proceso mediante el cual se activan las AHs comienza con la hidroxilación del grupo amino exocíclico mediante el citocromo P240IA2 situado en el hígado.

Más adelante, el metabolito es transportado a otro tejido (colon, por ejemplo) en el cual se esterificará con sulfato o acetato. Por último, este compuesto se hidroliza dando lugar a una molécula muy electrófila que interactuará de forma directa con el material genético. Esta unión puede ser reparada o ignorada, o bien dar lugar a errores de replicación en el proceso de reproducción de las células originando la mutación, dando lugar a un proceso cancerígeno si se produce en genes críticos para el ciclo celular.

JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de fin de grado, sigue la línea de investigación de las alteraciones anatómicas en el sistema digestivo y su repercusión en el estado de nutrición del ser humano. Actualmente se sabe que debido a los distintos procesos culinarios a los que se someten los alimentos se producen determinados compuestos como las AHs, las cuales han adquirido una gran relevancia por su posible relación con el cáncer digestivo y concretamente con el cáncer de colon. Existen grandes diferencias dentro de los propios grupos de las AHs, dependiendo del tramo de intestino grueso observado. Así en general, podemos decir que las AHs aumentan el riesgo de padecer tumores en la zona distal del colon, es decir, la zona que incluye el colon descendente (parte izquierda del colon) y el colon sigmoide (sección en forma de S).

Realizar un estudio de disección anatómica del colon descendente por una parte ayuda a comprender la anatomía macroscópica y microscópica de la porción del tubo digestivo donde se producen los procesos metabólicos y de transporte de dichos compuestos heterocíclicos, y por otra, el conocimiento directo que da el estudio del cadáver, así como la adquisición de competencias transversales tales como habilidad y manejo de instrumental.

Como nutricionista un aspecto importante es el desarrollo de pautas nutricionales que ayuden a prevenir el cáncer de colon y que vendrán dadas por estudio de la bibliografía sobre el tema actualmente y en el futuro implementadas por la investigación y experiencia profesional.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es establecer la relación entre el consumo de AHs y el desarrollo del cáncer de colon.

Los objetivos específicos:

- Comparar el efecto de las AHs en distintas partes anatómicas del colon.
- Estudiar la relación de las técnicas culinarias con la producción de AHs.
- Evaluar el beneficio de la dieta mediterránea en la prevención del cáncer de colon.

METODOLOGÍA

Disección anatómica

La disección anatómica se realizó en la sala de disección del Departamento de Anatomía de la Facultad de Medicina de Valladolid sobre un cadáver de un varón de 85 años que había fallecido por un fallo multiorgánico.

Para llevarla a cabo utilizamos las herramientas correspondientes y se siguieron las instrucciones de la profesora de anatomía.

El material utilizado fue el siguiente:

- Guantes de látex, manguitos desechables y bata: para una correcta higiene.

- Atlas anatómicos: para estudiar bien la zona a diseccionar.
- Bolsa hermética de plástico, formol 40%, lona de algodón, antimoho: para conservar el cadáver.
- Cámara de fotos: para tomar las fotos finales e incluirlas en el trabajo.
- Pinzas con puntas dentadas (ilustración 3) (1) y pinzas con puntas lisas (2), bisturí con distintas hojas (3), tijeras pequeñas (4), tijeras grandes (5) y pinzas pequeñas (6): para el trabajo de disección.



Ilustración 3. Estuche con los utensilios para la disección. Elaboración propia.

Se comenzó la disección levantando de forma progresiva las distintas capas que se presentan en la pared de la cavidad abdominal para, de esta forma, tener acceso al intestino grueso y en concreto al colon descendente que es el objetivo principal.

Se realizó un corte longitudinal en la piel desde el apéndice xifoides hasta la sínfisis del pubis, a través de la línea media de la pared abdominal, y se fueron separando las siguientes capas: piel (Ilustración 4), tejido graso subcutáneo (Ilustración 5), la fascia muscular (Ilustración 6) y capa muscular (Ilustración 7). De esta forma se obtuvo acceso al intestino que se encontraba recubierto por el epiplón u omento (Ilustración 8).



Ilustración 4. Cadáver previo a apertura. Elaboración propia.



Ilustración 5. Tejido graso subcutáneo. Elaboración propia.



Ilustración 6. Fascia muscular. Elaboración propia.



Ilustración 7. Capa muscular. Elaboración propia.



*Ilustración 8. Epiplón u omento.
Elaboración propia.*

El siguiente paso de la disección consistió en separar el epiplón del colon descendente para poder descubrir los vasos que irrigan dicho órgano.

Posteriormente, se fue eliminando cuidadosamente la grasa con las pinzas y tijeras de disección para limpiar correctamente la zona y llegar a ver con claridad la arteria mesentérica inferior (Ilustración 9) con sus correspondientes ramas como las arterias sigmoideas.



*Ilustración 9. Arterias sigmoideas y su unión con la arteria mesentérica inferior del cadáver.
Elaboración propia.*

Por último, se realizó un pequeño corte del colon descendente para obtener una muestra y realizar un estudio histológico. De esta forma se observaron las distintas capas que lo conforman gracias a la tinción con hematoxilina-eosina y la microscopía óptica (ANEXO 1).

Revisión bibliográfica

Se realizó una revisión bibliográfica sobre las AHs y sus características principales, así como el cáncer y sus lugares más frecuentes de aparición.

Dicha revisión bibliográfica se llevó a cabo en diferentes bases de datos de ciencias de la salud como PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) y Cochrane. A parte, se consultaron páginas oficiales como la AECC (Asociación Española Contra el Cáncer).

Las palabras claves usadas en las bases de datos fueron: aminos heterocíclicas (*heterocyclic amines*), cáncer colorrectal (*colorectal cancer*), adenoma colorrectal (*colorectal adenoma*), carne roja (*red meat*) y barbacoa (*barbecue*). Los operadores booleanos que se utilizaron fueron "and" (y) y "or" (o).

Los criterios de inclusión de los artículos seleccionados fueron: artículos escritos en castellano o inglés, publicados en los últimos veinticinco años, gratuitos (texto completo sin pago), que abordaran el tema de las AHs o el CC. Se excluyeron estudios realizados con un tamaño muestral muy pequeño.

En total, en esta revisión se han incluido un número de treinta y siete artículos científicos y páginas de interés.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El consumo de AHs producidas a partir de proteínas y aminoácidos de las carnes cocinadas a altas temperaturas es uno de los principales procesos que, según la hipótesis, generan una relación directa entre la ingesta de las carnes rojas y procesadas y el riesgo de padecer adenoma o CC¹⁶.

El nivel de ingesta de los compuestos mutagénicos que derivan de la carne difiere de forma notable entre los distintos países. En una población de EEUU., Layton et al¹⁷ calculó un consumo medio de AHs de 26 ng/kg de peso corporal/día. Sin embargo, en los países de Europa los niveles de ingesta eran inferiores, entre 2.5 ng/kg de peso corporal al día y 5 ng/kg.

De toda la literatura revisada se ha podido comprobar que los resultados mostrados son a menudo contradictorios y no totalmente concluyentes. Para facilitar el seguimiento del desarrollo del trabajo, se ha agrupado la exposición de los resultados y su discusión de la siguiente manera:

1. Estudios que no muestran asociación entre las AHs y el cáncer de colon.
2. Estudios que muestran asociación entre las AHs y el cáncer de colon.
3. Estudios de asociación entre el tipo de AH y la situación anatómica de los tumores de colon.
4. Estudios de relación entre las técnicas culinarias y la producción de las AHs.

1. Estudios que no muestran asociación entre las AHs y el cáncer de colon.

La mayor parte de las investigaciones que existen son estudios de casos y controles a los cuales se les repartía un cuestionario de frecuencia de consumo junto con preguntas que abordaban la ingesta y técnicas culinarias de los distintos productos cárnicos, salsas y grasas de la carne, así como el punto de cocción de la misma. Por otro lado, se validaron los antecedentes médicos y estilo de vida de los participantes.

Se observó un aumento de CC¹⁸ en el grupo que tenía preferencia por la carne muy hecha, pero no se logró alcanzar una significación estadística por lo que los resultados son poco determinantes para encontrar una asociación directa entre la ingesta de carne roja y la aparición de cáncer colorrectal.

Este grupo de estudios tampoco muestra una relación clara¹⁹ entre una ingesta más elevada de PhIP, MeI_x, DiMeIQ_x y el riesgo de CC, aunque sí que es cierto que de los casos que aparecieron hubo 4 que sí tenían ingestas elevadas de AHs (superiores a 1900 ng/d) lo cual podría sugerir una cierta asociación entre dicha patología y la ingesta de estos compuestos.

Aunque hemos comentado que no se observó ninguna relación directa en los estudios anteriores entre el riesgo de padecer adenoma colorrectal con el consumo elevado de AHs, sí se ha visto la relación²⁰ (no significativa estadísticamente) entre la ingesta de DiMeIQ_x y PhIP y la aparición de adenomas de gran tamaño.

Fueron similares los resultados obtenidos por NT Le et al.²¹, en los cuales se ajustaron los modelos por edad, según los cuales la amina DiMeIQ_x no tiene asociación directa con el riesgo de padecer cáncer colorrectal, aunque en principio sí vieron asociación con MeIQ_x. Posteriormente, tras realizar el ajuste multivariable la asociación no pareció estadísticamente significativa.

Respecto a la ingesta de PhIP sí se sugirió una asociación positiva entre las mujeres y la PhIP procedente de carne roja pero no de la carne blanca.

La ausencia de un efecto carcinogénico en la población del estudio se puede deber a que poseían la ingesta más baja de AHs siendo esta de 1 ng/kg de peso. Es decir, un consumo bajo de AHs no produce carcinogenicidad, pero sí que se dieron casos de cáncer colorrectal en personas que poseían ingestas elevadas (superiores a los 1900 ng).

Por tanto, como se ha comentado los factores genéticos son fundamentales en el desarrollo de esta patología y éstos son distintos entre las distintas poblaciones. Esto produce que el metabolismo de las AHs varíe entre los seres humanos afectando de forma individualizada a cada uno de ellos.

Tras la revisión de este grupo de artículos, no se puede rechazar la hipótesis de que la ingesta de AHs es un factor de riesgo para padecer CC.

2. Estudios que muestran asociación entre las AHs y el cáncer de colon.

En el estudio de Cross AJ et al.²² los autores establecen la posible capacidad mutagénica de las AHs: la MeIQ_x y DiMeIQ_x en relación con el CC. Este tipo de AHs procedían fundamentalmente de preparados cárnicos bien cocinados como son las hamburguesas. Sin embargo, no

encontraron relación entre la amina PhIP proveniente del bistec de cerdo bien cocinado a la parrilla con dicha enfermedad.

Los factores de riesgo para el CC varían de acuerdo a las diferencias que existen en las distintas partes del intestino grueso, pues ha variado respecto a tasa de metabolismo, fermentación, expresión y tipo de enzimas o tiempo de tránsito.

La técnica de cocción y el tiempo son dos factores que influyen notablemente en los compuestos mutágenos de la carne. En un estudio de casos y controles²³ realizado en Carolina del Norte, se observó una relación directa de DiMeIQx con el adenoma colorrectal frente al resto de AHs y variables dietéticas. Se ha comprobado, por tanto, que existe una mayor asociación entre el consumo de carne roja bien hecha en comparativa con la carne roja poco hecha.

Se valoraron las fuentes de variabilidad de la exposición más primordiales como son la cocción o el método empleado para llevarla a cabo. Por lo tanto, es poco probable que la relación de DiMeIQx con la aparición de CC se deba a una clasificación errónea.

Existen ligeras diferencias entre el sexo masculino y femenino. Se ha determinado²⁴ que respecto al consumo de carne roja en general no existieron diferencias para hombres ni para las mujeres, pero sí que las ha habido analizando cada AH en concreto.

Se obtuvieron las pruebas suficientes que respaldaron un aumento del riesgo de CC en las mujeres que poseían una ingesta más elevada de MeIQx. La relación dosis respuesta positiva²⁵ se dio en 50 ng/día con una OR de 1.25 [IC 95%] y un valor de *p* de 0.002.

Sin embargo, en los hombres no se hallaron resultados que indicaran que las AHs aumentaban dicho riesgo por lo que se necesita una mayor confirmación.

Es decir, sí que se muestra una asociación potencial de las AHs con el riesgo de padecer adenoma colorrectal, pero hacen falta más estudios para poder determinar si las asociaciones tienen efectos similares en el sexo, tamaño y características del adenoma. Se debería realizar por tanto un diseño prospectivo para poder disminuir los sesgos que frecuentan en los estudios de casos y controles.

Helmus et al.²⁶ utilizaron un cuestionario con fotografías en color diseñado para poder estimar los mutágenos de forma individual dirigido a la población general, lo que posibilitó la generalización de los resultados obtenidos entre los mutágenos derivados de la carne roja y el riesgo de CC en toda la población.

A pesar de ello, la limitación del estudio eran los posibles sesgos de información y el sesgo de recuerdo con el uso de los hábitos alimentarios.

Se determinó un aumento del 87% del riesgo de CC entre los situados en el cuartil más elevado de MeIQx total en comparación con el más bajo.

Refiriéndonos únicamente a la carne roja se observó un aumento de 104% en los situados en el cuartil más alto de MeIQx y un aumento del 38% entre los que estaban en el cuartil más alto de PhIP respecto al cuartil más bajo. No se encontraron asociaciones directas ni estadísticamente significativas para la carne blanca y el riesgo de CC.

Los resultados obtenidos en este estudio ponen en evidencia que el riesgo de CC se ve incrementado por la ingesta dietética de compuestos mutágenos que derivan de la carne roja y no para aquellos que derivan de la carne blanca.

3. Estudios de asociación entre el tipo de AH y la situación anatómica de los tumores de colon

Existen grandes diferencias dentro de los propios grupos de las AHs, dependiendo del tramo de intestino grueso observado. Así en general, podemos decir que las AHs aumentan el riesgo de padecer tumores en la zona distal del colon²³, es decir, la zona que incluye el colon descendente (parte izquierda del colon) y el colon sigmoide (sección en forma de S).

Determinando cada una en concreto, DiMeIQx se asoció²⁷ positivamente de forma significativa con cáncer colorrectal y del colon distal. Lo mismo sucede con la amina MeIQx la cual origina tumores en el colon y en el recto.

Por otro lado, la ingesta de PhIP se asoció únicamente con el cáncer de recto al igual que la ingesta de benzo[a]pireno.

Dada esta asociación podemos especular que los factores de riesgo que afectan al adenoma de colon y recto varían por las distintas tasas de metabolismo y tiempo de tránsito de los tramos anatómicos, además de las enzimas y diferencias morfológicas de cada uno de ellos.

Estas diferencias anatómicas pueden deberse a las variaciones en el contenido de bacterias, las tasas de metabolismo xenobiótico, el tiempo de tránsito, la morfología, la expresión enzimática y el nivel de aductos de ADN pro-cancerígenos entre las distintas zonas, y por tanto varía el grado de susceptibilidad a los efectos carcinógenos.

Como podemos observar, el colon distal presenta una susceptibilidad mayor que el colon proximal a los efectos carcinógenos que conllevan las AHs, esto puede ser debido a que en el colon proximal se origina una mayor descarboxilación bacteriana de aminoácidos a aminas y amidas debido al mayor número de bacterias que presenta.

Por lo tanto, podemos decir que, en referencia a las publicaciones existentes, las AHs, en general, incrementan el riesgo de carcinoma en el colon distal, es decir, en la porción final del intestino grueso.

4. Estudios de relación entre las técnicas culinarias y la producción de las AHs.

Con una variación considerable entre los distintos países, la cantidad de AHs que se ingieren depende fundamentalmente del método de cocción, la temperatura, el tipo de carne o pescado y la composición nutricional de los alimentos. Es cierto que es complicado cuantificar el grado de pardeamiento de los alimentos para evaluar la cantidad de AHs formadas. Como consecuencia de ello existe una gran variabilidad entre los estudios que han investigado este tema.

Resaltamos un estudio de casos y controles²⁸ realizado en población de Carolina del Norte de raza blanca y de raza afroamericana en el cual se investigó la asociación entre el consumo de carne y el CC. Haremos especial hincapié en la parte referente a las técnicas culinarias ya que son fundamentales y muy distintas a la hora de producir ciertas cantidades de AHs y, por tanto, del aumento o disminución de la carcinogenicidad de los alimentos.

Se seguirá la tabla realizada por dichos autores en la cual se muestran los casos y controles en función del tipo de carne y la técnica culinaria empleada. (TABLA 1)

	Afroamericano					Raza blanca					
	Casos (n=274)		Controles (n=427)		t-test p valor	Casos (n=346)		Controles (n=611)		t-test p valor	t-test p valor*
	Mean	SD	Mean	SD		Mean	SD	Mean	SD		
Carne (g/día)											
Carne total	131.7	78.7	114.4	68	<0.01	116	76.4	103.1	55.5	<0.01	<0.01
Carne roja ‡	45.6	36.5	34.7	28.9	<0.01	43.5	38.2	33.1	25.9	<0.01	0.33
Método de cocción											
Frito en sartén	25.1	25.9	17.8	20.5	<0.01	20.5	25	13	16.1	<0.01	<0.01
Horneado	1.4	4	1.1	2.8	0.42	1.7	4.6	1.9	4.7	0.63	<0.01
Parrilla	6.9	14.9	5.3	11.1	0.1	14.4	19.1	12.8	17.4	0.18	<0.01
Por punto											
Muy hecho	39.1	31.5	30.4	27.7	<0.01	32.6	33.9	24.2	22.7	<0.01	<0.01
Carne blanca ‡	51.1	37.4	47.4	35.1	0.2	35.9	27.1	38.2	28.2	0.23	<0.01
Pavo por método de cocción											
Frito en sartén	8.4	14.4	5.7	11.9	0.01	2.8	7.1	2.1	5.3	0.11	<0.01
Pollo/pavo por punto de cocción											
Muy hecho	7.4	22.3	5.7	13.5	0.22	4.8	13.4	4.2	12.3	0.48	0.06
Compuestos derivados de la carne (ng/día)											
MeIQx	79.2	70.8	62.1	65.4	<0.01	70.6	78.1	51	55.3	<0.01	<0.01
DiMeIQx	5.6	5.6	4.7	6	0.05	4.9	6.3	3.8	4.8	<0.01	<0.01
PhIP	93.2	110.1	95.5	170.6	0.84	114	168.7	86.7	134.2	0.01	0.35
Benzo[a]pireno	22.5	9.8	16.7	31	0.04	41.9	59.4	35.4	52.6	0.08	<0.01

Tabla 1. Medias y DS de la ingesta de carne, AHs derivadas de la carne, compuestos de hidrocarburos aromáticos policíclicos, y exposición a la mutagenicidad para casos y controles. Estudio de cáncer de colon de Carolina del Norte, 1996–2000. ²³

*t test p valor: compara valores medios entre controles afroamericanos y blancos.

*DS= Desviación estándar

* ‡ Toda la ingesta de carne roja por método de cocción (es decir, frita, a la parrilla/a la parrilla y al horno) se suma al total de carne roja, y toda la ingesta de carne roja por nivel de cocción (es decir, poco hecha/mediana, bien/muy bien hecho) se suma a la carne roja total. Toda la ingesta de pollo/pavo por método de cocción (es decir, al horno/asado, estofado, frito/comida rápida, frito, a la parrilla/a la parrilla y al horno) se suma al pollo/pavo total, y todo el pollo/pavo el consumo por nivel de cocción (es decir, poco hecho/mediano y bien/muy bien hecho) se suma al pollo/pavo total. El consumo de pollo/pavo y pescado se suma al total de carne blanca.

Se muestra claramente una ingesta mayor de carne roja frita, carne roja muy hecha, carne blanca y pollo frito y una exposición más elevada a MeIQx, DiMeIQx en la raza afroamericana; y

un mayor consumo de carnes rojas a la brasa, benzo[a]pireno y un uso más elevado de la parrilla en la raza blanca.

Los niveles más elevados de AHs que derivaban de la carne se encontraron en la raza blanca. Esto se puede deber al gran uso que tiene esta raza de la técnica de la parrilla o barbacoa.

En los controles la relación más fuerte para las aminas DiMeIQx, MeIQx y PhIP se observaron con la carne roja muy hecha y, por otro lado, la relación más fuerte para el benzo[a]pireno se dio con la carne roja a la parrilla.

A la vista de los resultados del estudio se puede concluir que el método de cocción y el punto son un factor determinante en los niveles de carcinógenos de la carne. Se deduce también de dicho estudio una asociación del CC en proporción directa a la cantidad de carne roja muy hecha mediante el método de cocción de fritura.

Se ha mostrado cómo influye la parrilla y fritura sobre la carne, pero también suceden reacciones parejas en el pescado. Se adquirieron salmones del Mar Negro ²⁸ y se llevaron al laboratorio para ser cocinados de distintas maneras y comprobar de esta forma la aparición de posibles agentes mutágenos.

Como ya se ha mencionado, MeIQx es una de las AHs que más abunda en la carne y los pescados cocinados. Se obtuvo una concentración elevada (0.09 ng/g) en los filetes de salmón que fueron hechos a la parrilla. Pero no fue la técnica culinaria que más MeIQx generó, pues en el salmón frito se cuantificaron hasta 5 ng/g.

Algo similar sucedió con PhIP que se detectó en todos los filetes de salmón asados a la parrilla obteniendo unos niveles muy elevados de 28.9 ng/g.

Analizando los datos obtenidos de dicho estudio y el realizado por Oz y Kotan obtenemos que las barbacoas por lo general aumentan considerablemente los niveles de AHs en los pescados.

Hemos elaborado una tabla (Tabla 2) con las tendencias más altas de AHs en los pescados hechos a la parrilla:

Tipo de pescado	Cantidad de AHs (ng/g)
Salmón	5.72
Lubina	3.9
Trucha arcoíris	3.44
Sardina	2.74
Caballa	1.77
Merlán	0.97

Tabla 2. Resumen de datos obtenidos en los estudios citados sobre el contenido de AHs en los pescados tras cocinarlos a la parrilla. Elaboración propia.

Lo anterior se corrobora en un estudio llevado a cabo por la Universidad de Oviedo ²⁹. Se trata de un estudio transversal descriptivo realizado sobre 70 voluntarios adultos en el que se registró el consumo a través de un cuestionario de frecuencia de consumo que incluía los métodos de cocinado, temperatura y el grado de tostado. Nuevamente se mostró que las técnicas que más AHs generan son la parrilla y el frito. Se comprobó sobre alimentos variados tanto carnes como pescados e incluso en croquetas de pollo.

Hemos hablado de la posible relación de la ingesta de AHs con el CC resaltando las técnicas culinarias que más compuestos mutágenos forman, las temperaturas y los tipos de carne que son más favorables a desarrollarlos. Pero no se ha discutido acerca del dato más importante acerca de esta investigación: la cantidad de ingesta de AHs a partir de la cual se considera de riesgo para el desarrollo de adenomas colorrectales.

La ingesta de PhIP derivada del consumo de carne roja y carne procesada cocinada a la parrilla o frita aumentan el riesgo de desarrollar adenomas colorrectales. Rohrmann et al (2009) ³⁰ hallaron que cantidades superiores a 16.8 ng/día aumentaban el riesgo de desarrollar dicha patología.

En una cohorte prospectiva ²³ de hombres y mujeres de 50 a 71 años de edad se determinaron los niveles de AHs a partir de los cuales se desarrollaba cáncer colorrectal, pero en vez de hallarlo en ng/día se calculó en ng/kilocalorías. Se determinó una ingesta superior a 10.3 ng/1000 kcal de riesgo para la MeIQx y una ingesta superior a 0.58 ng/1000 kilocalorías (kcal) para DiMeIQx procedente de carne roja y de carne procesada.

Fu et al (2011) ³¹ realizó un estudio de casos y controles de pólipos colorrectales con un tamaño muestral de 6307 participantes. Determinó que unos niveles de PhIP superiores a 79.4 ng/día era un valor de ingesta de riesgo para padecer adenoma colorrectal. Respecto a MeIQx y DiMeIQx dio unos valores superiores a 13.3 ng/día y 0.83 ng/día respectivamente.

Por otro lado, Ferrucci et al (2012) ³² en un ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico demuestran que la cantidad es distinta a la anterior. Determinaron que una ingesta superior a 26.2 ng/día aumentaba el riesgo para padecer adenoma colorrectal por carne roja.

Ho et al (2014) ³³ realizaron un estudio transversal de 342 participantes de sexo masculino y femenino en los que determinarían las cantidades de AHs que son perjudiciales para padecer adenoma colorrectal, pero además se asociarían a polimorfismos. Los polimorfismos se refieren a la aparición de dos o más formas variables de una secuencia de ADN que se desarrolla entre distintas personas.

Esto quiere decir que se encontraron unos genotipos (información genética del ADN) que proporcionaban una bioactivación más alta, jugando un papel fundamental en la biotransformación de las AHs. Es decir, se observó un riesgo más elevado de adenoma colorrectal en personas con estos polimorfismos los cuales tienen una mayor actividad para biotransformar las AHs y menor capacidad para reparar el ADN.

Se obtuvieron valores de 232.61 ng/día de PhIP y polimorfismos en CYP1B1 y XPD, y 4.12 ng/día de DiMeIQx y polimorfismos en XPD a partir de los cuales se aumenta el riesgo de padecer adenoma colorrectal por carne roja.

Por último, Budhathoki et al (2015) ³⁴ realizan un estudio de casos y controles para examinar la susceptibilidad genética y los factores del estilo de vida que afectaban al riesgo de padecer

adenoma colorrectal. El estudio se realizó sobre hombres y mujeres, aunque los resultados obtenidos de ingesta se determinaron sobre el género femenino. Se determinó una ingesta superior a 2.9 ng/día de MeIQx.

Hasta ahora sólo hemos visto ingestas de AHs en concreto, pero no hemos visto un dato que valore las AHs totales. En este estudio sí se ha estimado un valor y fue de 36 ng/día de AHs totales procedente de carne procesada. Por encima de dicho valor se aumenta el riesgo de padecer adenoma colorrectal en las mujeres.

A continuación, se muestra una tabla (Tabla 3) para resumir los datos de los distintos estudios citados anteriormente:

Autor	Año publicación	Tamaño muestral	Tiempo de intervención	Tipo de AHs	Dosis	Fuente	Patología
2009	Rohrmann	25540	1 año	PhIP	≥16.8 ng/día	Carne roja y procesada	Adenoma colorrectal
2010	Cross et al.	300948	1 año	MeIQx	≥10.3 ng/1000 kcal	Carne roja y carne procesada	Cáncer colorrectal
				DiMeIQx	≥0.58 ng/1000 kcal		
2011	Fu et al.	6307	1 año	PhIP	≥79.4 ng/día	Carne roja y carne procesada	Adenoma colorrectal
				MeIQx	≥13.3 ng/día		
				DiMeIQx	≥0.83 ng/día		
2012	Ferrucci et al.	17072	1 año	PhIP	≥36.2 ng/día	Carne roja	Adenoma colorrectal
2014	Ho et al.	342	1 año	PhIP y polimorfismos en CYP1B1 y XPD	≥232.61 ng/día	Carne roja	Adenoma colorrectal
				DiMeIQx y polimorfismos en XPD	≥4.12 ng/día		
2015	Budhathoki et al.	1435	1 año	Aminas heterocíclicas totales	≥36 ng/día (mujeres)	Carne procesada	Adenoma colorrectal
				MeIQx	≥2.9 ng/día (mujeres)		

Tabla 3: Resumen de los niveles de ingesta de AHs que se consideran de riesgo para padecer distintas patologías. Elaboración propia.

PROPUESTA DE DIETA DE PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Como se ha comentado anteriormente el CC es una enfermedad que comienza a ser frecuente a partir de los 50 años de edad, por lo que debería realizarse cribados y controles para poder frenar a tiempo el desarrollo de una patología que primeramente es asintomática.

Por razones culturales, se ha visto que en los distintos países del mundo se consumen más o menos cantidades de carne roja, pescados y técnicas culinarias que incrementan la formación de las AHs y, por tanto, el aumento de la prevalencia del CC entre sus poblaciones.

Pero, ahora bien, ¿qué se puede hacer para prevenir el cáncer colorrectal?

Lo óptimo son los hábitos correspondientes a una dieta mediterránea (DM), pues se ha demostrado que un estilo de vida saludable (actividad física y alimentación) junto con un consumo nulo de tabaco reducen el riesgo de padecer CC hasta un 70%.

Además, una adherencia elevada a la DM disminuye las probabilidades de cáncer colorrectal en un 30% en los hombres y en un 40% en las mujeres ³⁵.

Se utilizaron distintas herramientas para los *scores* de medición de adherencia a la DM y, de forma independiente a cuál se utilizara, se obtuvo un beneficio pleno ya que disminuye el riesgo entre un 11 y 50% tras corregir los factores de confusión.

Es decir, se ha demostrado una evidencia científica de que la DM juega un papel fundamental en la prevención del cáncer colorrectal.

Modelo de DM:

La DM no es una simple pauta de alimentación, sino que engloba un conjunto de hábitos y factores socioculturales que forman todo un estilo de vida. Surgió en los años 1960 en los países que rodean al mar Mediterráneo. A continuación, se describe el patrón alimentario ³⁶ de la misma.

La fuente de grasa principal es el aceite de oliva. Posee un gran contenido de fibra ya que se ingiere un número elevado de frutas, verduras, hortalizas y legumbres.

El consumo de las proteínas viene principalmente del pescado y las carnes blancas. Por otro lado, los cereales más utilizados son el arroz y el trigo (pasta o pan), los cuales preferiblemente deben ser integrales.

Por lo tanto, presenta un contenido muy bajo de grasas saturadas y en su contra, un gran contenido de grasas monoinsaturadas, así como ácidos grasos poliinsaturados (ω -6 y ω -3).

Posee un bajo contenido de proteína de origen animal y un gran contenido de fibra, vitaminas, minerales y compuestos antioxidantes.

Pero no sólo es importante el tipo de alimentos que se consumen sino la frecuencia con la que se hace y de forma muy destacable su modo de cocinar, es decir, las técnicas culinarias que se emplean para su consumo. Esto es de especial importancia ya que la preparación de los alimentos genera un aumento, disminución o pérdida total del valor nutricional o bien, origina compuestos químicos no deseados que eran inexistentes en el estado original del alimento.

Las más recomendadas y utilizadas por la DM son técnicas culinarias muy saludables y de fácil aplicación que conservan la mayor parte de los nutrientes de los alimentos, como son el hervido, el vapor, la cocción lenta, la plancha y el asado con el aceite de oliva. Además, es frecuente el consumo de los alimentos en crudo (verduras, hortalizas y frutas) por lo que se conservan las propiedades de estos en su totalidad.

A continuación (Tabla 4), se muestra una dieta tipo de DM que como se ha demostrado sirve como prevención para la aparición de las AHs en los alimentos y con ello, una reducción del riesgo de padecer cáncer colorrectal.

La dieta se ha realizado para un valor calórico total (VCT) de 2000 kcal al día repartidas en cinco tomas. Se han repartido los macronutrientes de la siguiente forma:

- Hidratos de carbono: 50-55%.
- Grasas: 30-35%.
- Proteínas: 15-18%

	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3
DESAYUNO	Porridge de avena -Leche entera (200 mL) -Avena en copos (60 g) -Plátano (160 g)	Bol de yogur con fruta y cereales -Yogur entero natural (125 g) -Maíz en copos (60 g) -Pera (160 g)	Leche entera (200 mL) Tostadas con aceite -Pan integral (60 g) -AOVE (10 mL)
ALMUERZO	Manzana (150 g) Nueces (15 g)	Macedonia de frutas -Manzana (60 g) -Plátano (50 g) -Mandarina (50 g)	Yogur entero natural (125 g) -Maíz en copos (60 g)
COMIDA	Ensalada mixta -Lechuga (50 g) -Tomate (100 g) -Cebolla (50 g) -Maíz (40 g) -AOVE (10 mL) Tortilla de patatas -Huevo (60 g) -Patata (150 g) -AOVE (10 mL) Pan integral (30 g) Yogur entero natural (125 g)	Pasta con verduras -Pasta (80 g) -Tomate (60 g) -Cebolla (50 g) -Brócoli (50 g) -AOVE (10 mL) Ternera con champiñones -Ternera (120 g) -Champiñón (100 g) -AOVE (10 g) Pan integral (30 g) Yogur entero natural (125 g)	Lentejas -Lenteja (60 g) -Patata (150 g) -Cebolla (50 g) -Pimiento verde (50 g) -Pimiento rojo (50 g) -AOVE (10 mL) Gallo al horno con verduras -Gallo (120 g) -Zanahoria (50 g) -Cebolla (50 g) -AOVE (10 mL) Pan integral (30 g) Yogur entero natural (125 g)
MERIENDA	Yogur entero natural (125 g)	Yogur entero natural (125 g)	Fresas (150 g)

CENA	Puré de patata y verduras -Patata (200 g) -Calabacín (100 g) -Cebolla (50 g) -AOVE (10 mL)	Patatas con bacalao -Patata (200 g) -Bacalao (50 g) -AOVE (10 mL)	Judías verdes -Judía verde (150 g) -Cebolla (50 g) -Patata (150 g) -AOVE (10 mL)
	Lubina al horno -Lubina (120 g) -Patata (100 g) -AOVE (10 mL)	Pollo a la plancha -Pollo, pechuga (120 g) -Cebolla (50 g) -AOVE (10 mL)	Muslos de pollo al horno -Pollo (120 g) -Zanahoria (50 g) -AOVE (10 mL)
	Pan integral (30 g)	Pan integral (30 g)	Pan integral (30 g)
	Pera (160 g)	Uvas (120 g)	Manzana (150 g)

Tabla 4-Menú de 2000 kcal. Elaboración propia.

Se adjuntan las calibraciones de la dieta propuesta en el anexo, realizadas mediante el programa 'Easydiet'. A continuación, se muestra una tabla (Tabla 5) de las calibraciones de forma resumida según los macronutrientes:

	Aporte de la dieta	Objetivo nutricional
Energía	2052.6 kcal	2000 kcal
Hidratos de carbono	49% VCT	45-60% VCT
Proteínas	18% VCT	15-25% VCT
Lípidos	33% VCT	20-35% VCT

Tabla 5- Calibración de macronutrientes de la dieta propuesta. Elaboración propia.

La dieta que se adjunta es una dieta tipo que sigue los patrones alimentarios de la DM, por lo que sirve como efecto protector frente al CC. Los alimentos deben estar cocinados como se indica en ella para evitar la formación de compuestos químicos no deseados que puedan afectar a la salud.

No existen unas pautas concretas acerca del consumo de AHs y diversos compuestos químicos generados durante la cocción de los alimentos, pero sí que se pueden reunir una serie de recomendaciones³⁷ para reducir la aparición de estos compuestos nocivos:

- Se debe girar la carne/pescado frecuentemente, es decir, se debe voltear de forma continua para reducir de forma considerable la formación de AHs.
- Se debe evitar la exposición de la carne de forma directa a las llamas o a una superficie de metal con elevada temperatura.
- Se controla el tiempo de cocción de forma exhaustiva ya que como hemos citado anteriormente es un factor clave en la aparición de dichos compuestos.

- Se ha demostrado que calentar o pre-cocinar de forma ligera la carne/pescado previamente, antes de exponerla a temperaturas elevadas puede reducir de forma significativa la formación de AHs ya que el tiempo de exposición a estas altas temperaturas es menor.
- Se cortarán las porciones más pardeadas o chamuscadas y se evitará utilizar la salsa o jugo de la carne que se ha generado durante la cocción.

CONCLUSIONES

- Los niveles de AHs generados dependen de la temperatura, tiempo, tipo de alimento y método de cocción que se emplee.
- El nivel de ingesta considerado de riesgo establecido para las AHs varía según el tipo de amina.
- Las técnicas culinarias barbacoa y fritura aplicadas sobre las carnes rojas y pescados son las que mayor cantidad de AHs producen.
- La ingesta de AHs no afecta a la parte proximal del intestino grueso, pero parece que sí que existe relación con la parte distal (colon).
- La DM juega un papel fundamental en la prevención del cáncer colorrectal puesto que disminuye la generación de aminas.
- Debido a la controversia entre los estudios que investigan la relación entre el cáncer de colon y la ingesta de AHs parece necesaria una mayor investigación sobre el tema.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):7-30.
- 2- Levine JS, Ahnen DJ. Clinical practice. Adenomatous polyps of the colon. *The New England Journal of Medicine*. 2006;355(24):2551–7.
- 3- “¿Qué es el cáncer?” publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. 2021. [Consultado 3 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- 4- “Tipos de cáncer” publicada originalmente por el Instituto Nacional del Cáncer. 2021. [Consultado 5 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/comunes>
- 5- David Zieve, MD, MHA, Medical Director, Brenda Conaway. Editorial Director and the A.D.A.M. Editorial team. [Consultado 10 Feb 2022]. Disponible en: <https://cms.stg.adam.com/content/PreviewArticle.aspx?pid=7&gid=100158>
- 6- Juan Suárez Quintanilla, Ignacio Iturrieta Zuazo, Ana Isabel Rodríguez Pérez, Francisco Javier García Esteo. Anatomía humana para estudiantes de ciencia de la salud. Elsevier. 1ª Edición. 2017.
- 7- Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Cuello y órganos internos. Prometheus: texto y atlas de anatomía. 1ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006. Volumen 2.
- 8- F.Guarner, JR. Malagelada. La flora bacteriana del tracto digestivo. Elsevier. 2003. Volumen 25. Páginas 1-5.
- 9- Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut*. 1987 Oct;28(10):1221-7
- 10- Galcerán MT. Aminas heterocíclicas en alimentos cocinados. V Congreso Internacional Alimentación, nutrición y dietética. Madrid: Sección A: Nutrición y Dietética; 2002. 39-47.
- 11- Khan M., Busquets R., Santos F., Puignou L. New method for the analysis of heterocyclic amines in meat extracts using pressurised liquid extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*. 2008; 1194 : 155–160.
- 12- Iwasaki M, Tsugane S. Dietary heterocyclic aromatic amine intake and cancer risk: epidemiological evidence from Japanese studies. *Genes Environ*. 2021 Jul 27;43(1):33.

- 13- Renato Tavares dos Santos Pereira, Felipe Augusto Dorr, Ernani Pinto, Marina Yazigi Solis, Guilherme Giannini Artioli, Alan Lins Fernandes, et al. Can creatine supplementation form carcinogenic heterocyclic amines in humans?. *J Physiol*. 2015 Sep 1;593(17):3959-71.
- 14- Voyer LE, Alvarado C. Reacción de Maillard. Efectos patogénicos. *Medicina (B Aires)*. 2019;79(2):137-143.
- 15- Cunping Qiu, Minshu Yu, Liang Shan y Elizabeth G. Snyderwine. 'Allelic imbalance and altered expression of genes in chromosome 2q11–2q16 from rat mammary gland carcinomas induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine'. *Oncogene*. 2003. 22(8):1253–60.
- 16- Amanda J Cross, Rashmi Sinha. Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen*. 2004; 44(1):44-55.
- 17- Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS. Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis*. 1995 Jan;16(1):39-52.
- 18- Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, Hamada GS, Miyajima NT, Zampieri JC, et al. Doneness preferences, meat and meat-derived heterocyclic amines intake, and N-acetyltransferase 2 polymorphisms: association with colorectal adenoma in Japanese Brazilians. *Eur J Cancer Prev*. 2020 Jan;29(1):7-14.
- 19- Augustsson K, Skog K, Jägerstad M, Dickman PW, Steineck G. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet*. 1999 Feb 27;353(9154):703-7.
- 20- Gunter MJ, Probst-Hensch NM, Cortessis VK, Kulldorff M, Haile RW, Sinha R. Meat intake, cooking-related mutagens and risk of colorectal adenoma in a sigmoidoscopy-based case-control study. *Carcinogenesis*. 2005 Mar;26(3):637-42.
- 21- Le NT, Michels FA, Song M, Zhang X, Bernstein AM, Giovannucci EL, et al. A Prospective Analysis of Meat Mutagens and Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study and Health Professionals Follow-up Study. *Environ Health Perspect*. 2016 Oct; 124(10):1529-1536.
- 22- Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010 Mar 15;70(6):2406-14.
- 23- Butler LM, Sinha R, Millikan RC, Martin CF, Newman B, Gammon MD, et al. Heterocyclic amines, meat intake, and association with colon cancer in a population-based study. *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 1;157(5):434-45.

- 24- Budhathoki S, Iwasaki M, Yamaji T, Sasazuki S, Takachi R, Sakamoto H, et al. Dietary heterocyclic amine intake, NAT2 genetic polymorphism, and colorectal adenoma risk: the colorectal adenoma study in Tokyo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Mar;24(3):613-20.
- 25- Martínez Góngora V, Matthes KL, Castaño PR, Linseisen J, Rohrmann S. Dietary Heterocyclic Amine Intake and Colorectal Adenoma Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019 Jan;28(1):99-109.
- 26- Helmus DS, Thompson CL, Zelenskiy S, Tucker TC, Li L. Red meat-derived heterocyclic amines increase risk of colon cancer: a population-based case-control study. *Nutr Cancer.* 2013;65(8):1141-50.
- 27- Miller PE, Lazarus P, Lesko SM, Cross AJ, Sinha R, Laio J, et al. Meat-related compounds and colorectal cancer risk by anatomical subsite. *Nutr Cancer.* 2013;65(2):202-26.
- 28- Oz E. Effects of smoke flavoring using different wood chips and barbecuing on the formation of polycyclic aromatic hydrocarbons and heterocyclic aromatic amines in salmon fillets. *PLoS One.* 2020 Jan 14;15(1).
- 29- Zapico A, Ruiz-Saavedra S, Gómez-Martín M, de Los Reyes-Gavilán CG, González S. Pilot Study for the Dietary Assessment of Xenobiotics Derived from Food Processing in an Adult Spanish Sample. *Foods.* 2022 Feb 5;11(3):470.
- 30- Rohrmann S, Hermann S, Linseisen J. Heterocyclic aromatic amine intake increases colorectal adenoma risk: findings from a prospective European cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1418-24.
- 31- Fu Z, Shrubsole MJ, Smalley WE, Wu H, Chen Z, Shyr Y, Ness RM, Zheng W. Association of meat intake and meat-derived mutagen exposure with the risk of colorectal polyps by histologic type. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011 Oct; 4(10):1686-97.
- 32- Ferrucci LM, Sinha R, Huang WY, Berndt SI, Katki HA, Schoen RE, et al. Meat consumption and the risk of incident distal colon and rectal adenoma. *Br J Cancer.* 2012 Jan 31;106(3):608-16.
- 33- Ho V, Peacock S, Massey TE, Ashbury JE, Vanner SJ, King WD. Meat-derived carcinogens, genetic susceptibility and colorectal adenoma risk. *Genes Nutr.* 2014 Nov;9(6):430.

- 34- Tsugane S. Dietary heterocyclic amine intake, NAT2 genetic polymorphism, and colorectal adenoma risk: the colorectal adenoma study in Tokyo. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Mar;24(3):613-20.
- 35- Hernando-Requejo Ovidio, García de Quinto Hortensia. Dieta mediterránea y cáncer. *Nutr. Hosp.* 2021; 38(spe2): 71-74.
- 36- Dieta Mediterránea. Asociación Española de Fabricantes de Cereales (AEFC). Fundación Dieta Mediterránea. 2015. [Revisado 20 May 2022]. Disponible en: <https://www.asociacioncereales.es/cereales-de-desayuno/historia-y-elaboracion/la-dieta-mediterranea/>
- 37- Knize MG, Felton JS. Formation and human risk of carcinogenic heterocyclic amines formed from natural precursors in meat. *Nutr Rev.* 2005 May;63(5):158-65.

ANEXO 1:

1. Calibraciones del menú propuesto realizadas mediante el programa 'Easydiet'. Media de los 3 días:

	Energía (kcal)	Agua (ml)	Proteínas (g)	Proteínas Anim. (g)	Proteínas Vege. (g)	Lípidos (g)	AGS (g)	AGM (g)	AGP (g)	Colester. (mg)
TOTAL	6157.8	4657.8	277.7	163.0	114.7	225.7	55.6	116.6	35.6	802.5
TOTAL INGESTA MEDIA	2052.6	1552.6	92.6	54.3	38.2	75.2	18.5	38.9	11.9	267.5
% Macronutrientes y Ácidos Grasos			18.0			33.0	8.1	17.0	5.2	

HC total (g)	Azúcar (g)	Polisac. (g)	Fibra (g)	Etanol (g)	Na (mg)	K (mg)	Ca (mg)	Mg (mg)	P (mg)	Fe (mg)	Zn (mg)	Vit A (µg)	Retinoid. (µg)	Caroten. (µg)
753.8	281.2	473.9	104.2	0.0	5498.8	15819.7	2724.4	1227.2	4949.8	51.4	33.5	2544.3	488.0	12314.6
251.3	93.7	158.0	34.7	0.0	1832.9	5273.2	908.1	409.1	1649.9	17.1	11.2	848.1	162.7	4104.9
49.0														

Vit D (µg)	Vit E (mg)	Tiamina (mg)	Riboflav. (mg)	Niacina (mg)	Vit B6 (mg)	Ác.Fólico (mg)	Vit B12 (µg)	Vit C (µg)
6.3	35.0	6.1	7.3	89.2	12.3	1488.1	12.7	712.5
2.1	11.7	2.0	2.4	29.7	4.1	496.0	4.2	237.5

*Ilustración 10. Calibración del menú propuesto mediante la base de datos 'EasyDiet'.
Elaboración propia.*

2. Proceso de tinción hematoxilina-eosina:

Para realizar el estudio histológico de la muestra de colon se siguió el siguiente proceso:

- 1- Se lava la muestra de colon con agua corriente bajo el grifo para eliminar el fijador (formol) durante 24 horas.
- 2- Se deshidrata el tejido sumergiendo la muestra en soluciones alcohólicas de progresiva concentración:
 - a. Alcohol de 50º durante 3 días en nevera a 4-6ºC.
 - b. Alcohol de 70º durante 2 horas con agitación y temperatura ambiente.
 - c. Alcohol de 80º durante 4 horas con agitación y temperatura ambiente.
 - d. Alcohol de 96º durante una noche en nevera a 4-6ºC.
 - e. Alcohol de 100º durante 1 hora con agitación y temperatura ambiente (x2).
 - f. Xilol durante 30 minutos con agitación y temperatura ambiente (x2).
 - g. Xilol-parafina durante 30 minutos en una estufa a 60º.
 - h. Parafina durante una noche entera en una estufa a 60º.
- 3- Se crean bloques de parafina con la muestra dentro gracias a los moldes para proceder a cortarla.
- 4- Se talla el bloque en forma de trapecio y se sitúa sobre un bloque de madera para ponerlo en el micrótopo y cortarlo en cortes de 8 micras.
- 5- Se pasa el corte a un baño de agua a 50º para que se estire mediante unos pinceles mojados.
- 6- Se coge la muestra con un porta, y se deja secar en una estufa a 37º.

7- Se tiñen los cortes con hematoxilina (90 segundos) y eosina (8 segundos) y ya está lista para ser observada al microscopio óptico.

Mediante esta tinción se obtendrán los siguientes colores:

- Rosa pálido: Colágeno.
- Rosa fuerte: Músculo.
- Rosa intenso: Queratina.
- Rosado: Citoplasma.
- Azul oscuro o púrpura: Núcleo.
- Color cereza: Eritrocitos.