

Universidad de la República
Facultad de Medicina



**Rol de la dieta en la prevención y el
tratamiento del cáncer de mama. Ciclo
de metodología científica II 2017. Grupo
58**

Orientador: Dra. Graciela Castellano.

Prof. Adj. Depto. Medicina Preventiva y Social.

Estudiantes: Nicolás Domínguez

Agustín García

Sofía Martínez

Martín Olivera

Rodrigo Ríos

Agustín Zaffaroni

Índice:

Resumen.....	3
Introducción.....	3
Marco teórico.....	4
Objetivos.....	6
Metodología.....	6
Descripción de los estudios.....	7
Resultados.....	16
Discusión.....	18
Conclusiones de los revisores.....	18
Implicancias para la práctica.....	19
Implicancias para la investigación.....	19
Bibliografía.....	19
Agradecimientos.....	22
Anexos.....	23

Resumen:

De acuerdo al elevado impacto del cáncer de mama en Uruguay y en el mundo, es mandatorio buscar medidas de prevención, por ello presentamos una revisión sistemática de la literatura actual, cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la dieta y el cáncer de mama, identificando patrones dietéticos asociados con la prevención y el tratamiento de ésta enfermedad.

Métodos: Se revisaron bases de datos en línea (PubMed, Cochrane y LILACS) y se seleccionaron artículos entre 2013 y julio de 2017 utilizando filtros de acuerdo a los criterios de selección establecidos.

Resultados: 638 artículos fueron identificados a partir de la búsqueda, de ellos 110 fueron seleccionados por título, 62 por resumen, luego de analizar el texto completo fueron elegidos 16 de los cuales 4 eran duplicados por lo que llegamos a un total de 12 artículos incluidos.

De los 12 artículos, diez son observacionales (2 descriptivos, 5 cohortes, 3 caso-control) y dos son ensayos clínicos aleatorizados. Las poblaciones de los estudios abarcan desde 424 hasta 335.062 mujeres, pre y postmenopáusicas, de situación geográfica diversa. En dichos estudios, se evaluó la adherencia a dietas a través de cuestionarios, análisis de registro de alimentos ingeridos o seguimiento a dos tipos de dieta diferentes. Las medidas de resultado presentes en los artículos son: OR, RR, HR. Se evaluó incidencia de Cáncer de mama, densidad mamográfica de riesgo, recurrencia y sobrevida.

Conclusiones: Si bien la evidencia científica es escasa en cuanto al tópico abordado, se puede concluir que la dieta es un factor que influye en el desarrollo de CM y que la dieta mediterránea parecería resultar beneficiosa en la prevención de éste tipo de cáncer. Además de ello, se observa una tendencia a la reducción o incremento de la incidencia de cáncer de mama en mujeres que adhieren a otros tipos de dietas como son la basada en plantas o la dieta occidental.

Palabras clave: Mama. Cáncer. Prevención. Dieta. Revisión.

Introducción

El cáncer es una enfermedad que posee una incidencia y mortalidad global aproximadas de 14,1 y 8,2 millones al año, respectivamente (1). A su vez, el cáncer de mama (CM) es responsable del 23% de las muertes asociadas a esta enfermedad alrededor del mundo (2), siendo el más común en mujeres tanto en países desarrollados como subdesarrollados. En Uruguay, la tasa de incidencia de éste cáncer es de 73,1 cada 100000, con una mortalidad del 21,1 cada 100000 mujeres (3).

Se han identificado factores de riesgo modificables y no modificables para padecer CM. Entre los no modificables se encuentran: la edad, sexo, raza, carga genética, menarca temprana y menopausia tardía. Los factores de riesgo modificables incluyen: sobrepeso, sedentarismo, consumo de alcohol, consumo de tabaco, no haber tenido hijos ni haber amamantado, uso de anticonceptivos hormonales y la terapia de reemplazo hormonal (4). Dentro de los factores de riesgo modificables, uno de los que podría ser objeto de campañas de prevención que tengan impacto sobre la población es la dieta. En la literatura científica se ha abordado la posible relación entre la dieta y el cáncer (5), sugiriendo que la adherencia a determinadas dietas, como la dieta mediterránea, podría llevar a una reducción significativa en el riesgo de desarrollar esta enfermedad. En los últimos años, parece haberse detectado con creciente nivel de evidencia la importancia que tiene el estilo de vida y la dieta en el CM (6), así como también en sus efectos, una vez establecido el diagnóstico (7).

Considerando el impacto que tiene el CM, tanto en Uruguay como en el resto del mundo, y tomando en cuenta las ventajas que podría representar la modificación de la dieta como medida de prevención, así como de tratamiento, es que se desarrolla este estudio.

Marco teórico

En los últimos años, se ha observado una cifra menor de incidencia de cáncer en los países de la costa mediterránea en comparación con Estados Unidos y Gran Bretaña (8). Esto plantearía una interrogante que llevaría a investigar el estilo de vida de esta población para verificar si su dieta es recomendable al momento de bajar las cifras de incidencia cáncer. Hoy en día se piensa que determinados alimentos actúan sinérgicamente e interaccionan influyendo tanto para aumentar o disminuir el riesgo de cáncer, independientemente de su localización. (Figura 1).

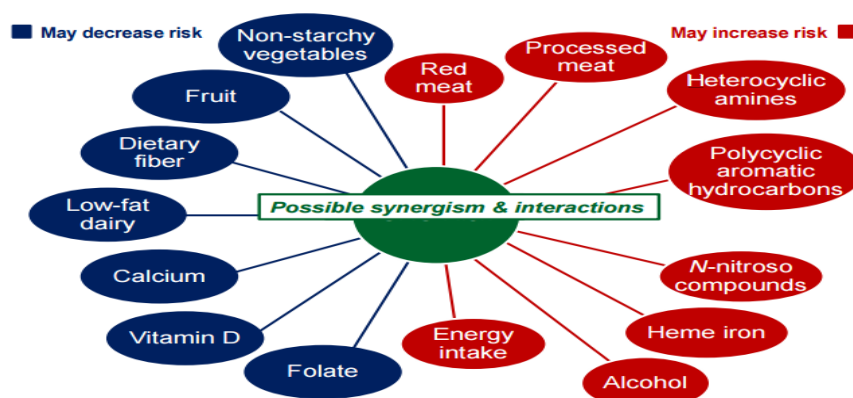


Figura 1: Relación entre la dieta y el riesgo de padecer cáncer de recto. Presentación oral en John Milner Nutrition and Cancer Prevention Research Practicum. March 20, 2017. Jill Reedy. National Cancer Institute.

En esta revisión se evaluarán trabajos científicos en base a distintos patrones dietéticos, entendiendo como tal a la totalidad de la dieta a lo largo del tiempo (8). A continuación se describen los distintos tipos de dieta sobre los que se va a investigar.

Dieta vegetariana: se caracteriza por excluir todo tipo de carnes, incluyendo aquellas provenientes del mar, ya sea mariscos o pescados. Se basa en alimentos de origen vegetal, aceptando productos lácteos y huevos. (9).

Dieta vegetariana + EVOO: es la misma dieta descrita anteriormente, sumando el aceite de oliva extra virgen.

Dieta vegana: se basa exclusivamente en alimentos de origen vegetal, no aceptando lácteos ni huevos. (9).

Dieta mediterránea: Esta dieta fue conceptualizada para reflejar los alimentos que consume la población en algunos países que se encuentran en la costa del mar Mediterráneo, como Grecia e Italia. Sus componentes fundamentales son: vegetales, frutas, pescado, frutos secos, legumbres, cereales y una proporción mayor de ácidos grasos no saturados sobre ácidos grasos saturados (10).

Dieta occidental: La dieta occidental se caracteriza por una alta ingesta de ácidos grasos saturados y omega-6, así como de proteínas de origen animal, una reducción de la ingesta de grasas omega-3, un uso excesivo de la sal y un exceso de azúcar refinado. (11).

Existe gran controversia respecto al efecto de las dietas vegetarianas sobre el CM. En este sentido hay evidencia científica que avala a ésta dieta como protectora (2), fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas (3). En contraste con ello, otros estudios plantean que no se modifica el riesgo de CM en grupos de individuos que cumplían con otras dietas (1, 4).

Fisiopatología

Existen múltiples agentes capaces de dañar y transformar genéticamente a las células, conocidos como agentes carcinógenos. Los mismos son producidos, generalmente, en procesos industriales, aunque también existen otros en la naturaleza. Estos agentes son los responsables de iniciar la enfermedad dado que, cuando son metabolizados por una enzima en el interior de la célula, generan metabolitos que son altamente reactivos con el ADN (12).

Es aquí donde entra en juego la dieta y, sobre todo, las proteínas, ya que una dieta hipoproteica, a través de múltiples mecanismos como la disminución de la entrada del carcinógeno a la célula, la disminución de la actividad de la enzima que produce los metabolitos peligrosos y su posterior adherencia al ADN, afecta drásticamente la etapa inicial de la formación del cáncer.

Sin embargo, las proteínas no solo son claves en la formación de las células cancerosas, sino que también tienen un papel preponderante en el desarrollo de las mismas, ya que para proliferar deben de estar en un ambiente con las condiciones adecuadas. Esto implica que las células

cancerosas necesitan una disponibilidad de nutrientes suficientes para desarrollarse, requiriendo que un determinado porcentaje de esos nutrientes sean proteínas (13).

En diversos estudios se vio que el crecimiento de las células tumorales dependía de la cantidad de proteínas ingerida (13), siendo estimulado cuando se administra una dieta normoproteica e inhibido cuando la dieta era hipoproteica, independientemente de la cantidad de carcinógeno a la que se esté expuesto inicialmente (14).

No obstante, hay que destacar que existe una diferencia entre las proteínas, ya que el efecto favorecedor para la formación y el desarrollo de las células cancerosas está presente cuando las proteínas involucradas son de origen animal, pero no cuando son de origen vegetal. Existiendo varios estudios que demuestran que las proteínas de origen vegetal no favorecen el desarrollo del cáncer, independientemente de la cantidad de proteína que se ingiera (14).

Objetivos:

-Generales: Evaluar la existencia de una relación entre la dieta y el CM.

-Específicos:

.Describir los patrones dietéticos en los que hay mayor asociación con la prevención y el tratamiento de este tipo de cáncer.

.Describir el riesgo de CM asociado al consumo de proteínas y grasas según su origen (animal y vegetal).

Metodología

Criterios para la selección de los estudios de esta revisión

-Tipos de estudios:

.Observacionales.

.Experimentales (ensayos clínicos aleatorizados).

-Tipos de participantes:

.Mujeres con CM.

.Mujeres sanas.

-Tipos de intervenciones:

.Dieta mediterránea.

.Dieta vegana.

.Dieta vegetariana.

.Dieta vegetariana + EVOO.

.Dieta occidental.

-Tipos de medidas de resultado:

.Odds Ratio.

.Riesgo Relativo.

.Hazard Ratio.

-Resultados a evaluar:

.Incidencia y prevalencia de cáncer en los grupos.

.Sobrevivencia/ Mortalidad.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Artículos publicados entre 2013 y julio de 2017 fueron seleccionados mediante búsquedas en PubMed, Cochrane y LILACS, utilizando los siguientes términos Mesh: Diet, Diet Therapy, Dietary Pattern, Neoplasm, Cancer, Tumor, Breast, Mammary Glands. Se utilizaron filtros de acuerdo a los criterios establecidos. Se restringe la búsqueda a los idiomas de inglés y español, sin ningún tipo de restricciones con respecto al país de origen. Los tipos de estudio considerados fueron observacionales (cohortes, descriptivo, caso – control) y experimentales (ensayos clínicos aleatorizados). En cuanto a las participantes, las mismas debían ser mujeres con CM o sanas, sin restricciones en cuanto a edad. Las dietas evaluadas fueron descritas en la sección del marco teórico. (15)

Métodos de revisión

El equipo de búsqueda se dividió en dos para revisar los artículos obtenidos a partir de las bases de datos. Compartiendo la selección en plenario, se resolvieron todas las discrepancias mediante consenso.

Descripción de los estudios

Del total de artículos obtenidos, quedaron 62 para el análisis del texto completo. De estos estudios, se eliminaron 46 debido a que no cumplían con los criterios de inclusión para la revisión, ya sea por estudiar dietas no contempladas dentro de los criterios preestablecidos o por evaluar aspectos no acordes a las medidas de resultados. En total, 12 artículos fueron contemplados en la revisión (figura 3). El proceso de selección se muestra en el diagrama de flujo (figura 2).

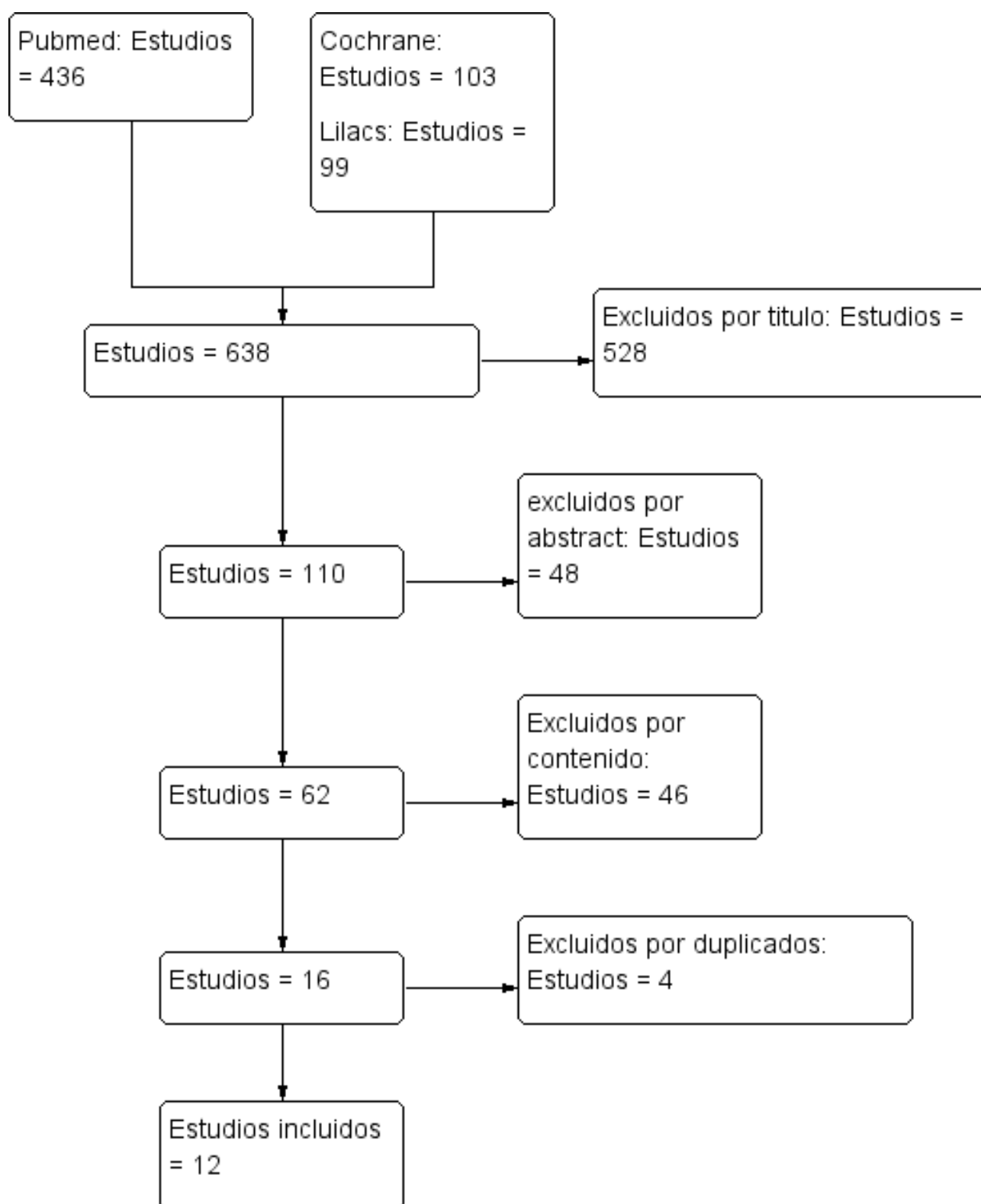


Figura 2: Diagrama de flujo.

Tabla sumaria				
Autor/año	Diseño	Intervención	Participantes	Resultados
Veovodina/2013	Descriptivo	Cuestionario sobre patrón dietético	424	Dieta mediterránea y densidad mamográfica de riesgo OR 0.95; IC 95% = 0.90–0.997
Carcía Arenzana/2013	Descriptivo	Cuestionario sobre patrón dietético	3.548	Dieta Mediterránea más Incremento de ingesta aceite de oliva y densidad mamográfica de riesgo OR = 0.86; IC 95% = 0.76-0.96
E. Couto/2013	Cohorte prospectiva	Cuestionario sobre patrón dietético	44.840	Dieta mediterránea e incidencia de CM RR = 1.08 IC 95% (1.00-1.15)
Link/2013	Cohortes	Cuestionario sobre patrón dietético	91.779	Dieta en base a plantas e incidencia de CM RR: 0.85; IC 95% = 0,76-0,95 P = 0,003.
Buckland/2013	Cohortes	Seguimiento evaluando adherencia a dieta mediterránea	335.062	Buena adherencia a dieta mediterránea e incidencia de CM HR 0.94 IC 95% = 0.88, 1.00

Mourouti/2014	Caso - control	Cuestionario sobre patrón dietético.	500	Dieta frutos secos, frutas y vegetales e incidencia de CM OR: 0,60 IC 95%: 0,47-0,75. Dieta aceite de oliva y pescado OR: 0,81 IC 95%: 0,66-0,99
Thomson/2014	Ensayo clínico aleatorizado	Dieta de reducción de consumo de grasa (intervención) y dieta de consejo saludable	48.835	Dieta de reducción de consumo de grasa e incidencia de CM HR = 0,97, IC 95% (0.89–1.05)
Toledo/2015	Ensayo clínico aleatorizado	Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva o frutos secos (intervención) y dieta de reducción de consumo de grasa.	4.152	Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva e incidencia de CM HR = 0,32 IC 95% = 0,13, 0,79. Suplementada con frutos secos HR = 0,59 IC 95% = 0,26, 1,35.
Ronco/2016	Caso - control	Cuestionario sobre patrón dietético	884	Dieta occidental e incidencia de CM OR = 2,15 IC 95% = 1,33-3,46
Castelló/2016	Cohorte transversal	Cuestionario sobre patrón dietético	3.548	Dieta occidental y densidad mamográfica de riesgo OR 1,25 IC 95% = 1.03–1.52. Dieta mediterránea y densidad mamográfica de riesgo: No asociación.
J. Penniecook/2016	Cohorte prospectiva	Registro de alimentos	50.404	Dieta vegana y sobrepeso HR 0,78; IC del 95% = 58,05 . 1,05. P = 0,9.
Van Den Brandt/2017	Cohorte	Seguimiento evaluando adherencia a dieta	3986	Buena adherencia a dieta mediterránea e incidencia

		mediterránea	de CM ER negativo HR 0,60; IC del 95% = 0,39 - 0,93. P = 0,032.
--	--	--------------	---

Figura 3: Tabla sumaria.

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Para evaluar la calidad de los artículos seleccionados se utilizaron las siguientes grillas de análisis: “Guía para el análisis crítico de estudios descriptivos” y “Guías para el usuario de un artículo sobre daño” (ver Anexos). A partir de los mismos se realizó una gráfica que divide a los estudios observacionales en alto, indeterminado y bajo riesgo de sesgo (figura 4).

Los estudios experimentales (ECAs) fueron evaluados mediante el software REVMAN 5.3 (figura 5), donde se tomó en cuenta para el análisis del riesgo de sesgo:

- Secuencia aleatorizada
- Ocultamiento de asignación
- Doble ciego para participantes y personal
- Ciego de resultado
- Datos incompletos del resultado
- Reportaje de datos selectivo

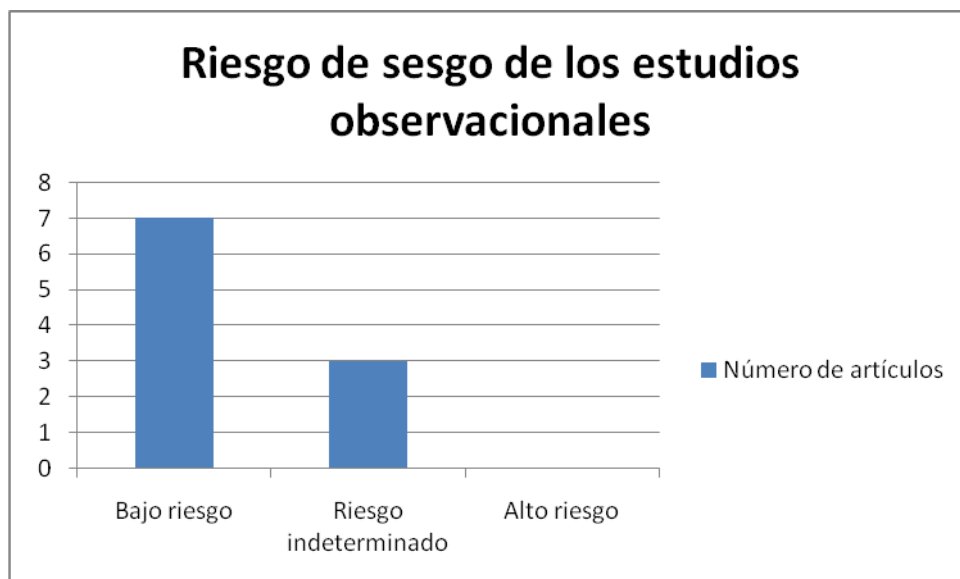


Figura 4: Riesgo de sesgo para estudios observacionales. En el eje vertical se representa la cantidad de artículos, en el eje horizontal se representa el riesgo de sesgo.

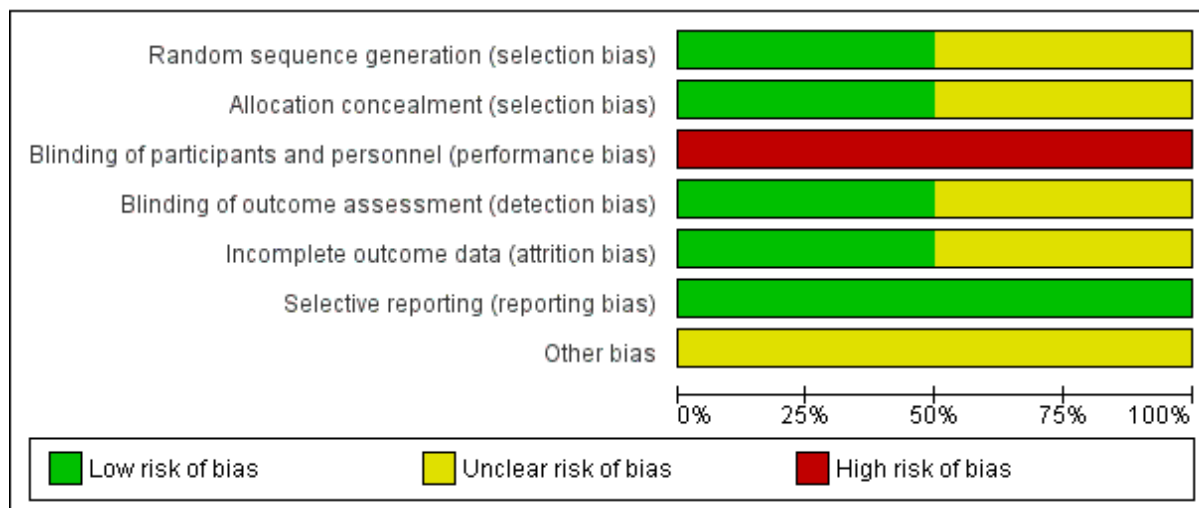


Figura 5: Riesgo de sesgo para ECAs.

Estudios

Toledo 2015 (6) realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que participaron 4152 mujeres que fueron distribuidas en tres grupos, de los cuales uno siguió una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva, otro una dieta mediterránea suplementada con frutos secos y el tercero una dieta control reducida en grasas. Al comparar la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva con la dieta control con relación a la incidencia, se halló un HR = 0.32, IC 95% = [0.13-0.79]. Para la dieta mediterránea suplementada con frutos secos contrastada con la dieta control, se halló un HR = 0.59 IC95% [0,26-1,35].

E.Couto (16) publicó en el año 2013 un estudio de cohortes prospectivo que se proponía investigar la relación entre la dieta mediterránea y el cáncer de mama. Utilizando datos de la cohorte Swedish Women's Lifestyle and Health, aisló los datos relativos al CM y realizó ajustes para eliminar variables potencialmente confusoras. Este grupo incluye 96.000 mujeres reclutadas entre 1991-1992, que tenían de 30 a 49 años al momento del reclutamiento, habiendo sido seleccionadas de forma aleatoria a partir del Swedish Central Population Registry e invitadas a participar. Se les envió un cuestionario que contenía preguntas detalladas sobre dieta, factores reproductivos y hormonales e historia familiar de cáncer. 49,258 mujeres completaron el cuestionario, en el 2003 se les envió un nuevo cuestionario, que fue completado por 34.402 de ellas. Se diagnosticaron 1.278 casos de CM. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el CM, tanto en general como para subtipos de tumor, obteniéndose un RR (IC 95%) de 1.08 (1.00-1.15) para todas las mujeres, y 1.10 (1.01-1.21) y 1.02 (0.91-1.15) en mujeres pre y posmenopáusicas,

respectivamente. Al eliminar el alcohol, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

García Arenzana (17) llevó a cabo en el año 2013 un estudio descriptivo que buscaba evaluar la densidad mamográfica como factor de riesgo principal para el CM, en relación al consumo de aceite de oliva y la ingesta diaria de calorías. 3,584 mujeres fueron reclutadas del de siete centros dentro del programa español para screening de CM, del 2007 al 2008, de 45 a 69 años de edad. Se obtuvieron los datos mediante entrevistas conducidas por individuos entrenados con un cuestionario estructurado con información sobre ocupación, estilo de vida, dieta e historia personal y familiar. Junto con la entrevista se calculó el IMC de las participantes. La densidad mamaria se midió mediante mamografía, utilizando la escala de Boyd por un radiólogo que no conocía los resultados del cuestionario. Luego del ajuste, mediante regresión logística multivariada se llegó a un OR de 1.23 (IC 95% 1.10-1.38) para el aumento en la ingesta diaria de calorías cada 500cal/día, OR=0.86 para el consumo de aceite de oliva (IC 0.76-0.96) para incrementos de 22g/día, para leche entera OR=1.10 (1.00-1.20) cada 200g/día, proteínas OR=0.89 (0.80-1.00) cada 30g/día.

L.Link publicó en el 2013 (18) un estudio llamado “Patrones dietéticos y riesgo de cáncer de mama en la cohorte de maestras de California”. Analizó datos de 91.779 mujeres en el California Teachers Study (CTS), incluyendo 4.140 mujeres con CM diagnosticado entre 1995 y 2009. Las participantes del CTS completaron un cuestionario vía mail en 1995-1996, la cohorte se sigue anualmente para detección de eventos. Se encontró que una dieta basada en plantas se asoció con una reducción del riesgo de cáncer de mama dado por un RR de 0.85 (IC 95% 0.76-0.95), con una reducción mayor para tumores negativos para receptor de progesterona con un RR=0.66 (0.48-0.91).

G. Buckland (19) realizó en el año 2012 un estudio de cohortes buscando al igual que E.Couto la existencia de una relación entre la adherencia a una dieta mediterránea y la incidencia de CM. Se reclutaron 367.903 mujeres de la cohorte del estudio EPIC, que incluye diez países europeos (Dinamarca, Francia, Grecia, Alemania, Holanda, Italia, Noruega, Reino Unido, España y Suecia), de 35 a 70 años de edad en el período de 1992-2000. Se aplicaron cuestionarios sobre dieta y estilo de vida y se obtuvieron medidas antropométricas al momento del reclutamiento. La adherencia a la dieta mediterránea fue evaluada mediante el score arMED, que excluye el alcohol por ser un conocido factor de riesgo para el CM. El seguimiento se realizó tomando datos de fuentes variables según el país para detectar los eventos, utilizándose registros de

cáncer poblacionales, información de seguros de salud y seguimiento activo contactando a los participantes o familiares. Se aplicó un modelo de regresión COX ajustando para factores de riesgo de CM. Se identificaron 9.009 casos de CM en mujeres posmenopáusicas y 1.216 en premenopáusicas. El score arMED se asoció inversamente (IC 95%) a CM en mujeres posmenopáusicas con un HR de 0,93 (0.87-0.99), la asociación fue más pronunciada para tumores ER - /PR - con un HR=0.80 (0.65-0.99). No se encontró asociación para mujeres premenopáusicas.

N.Mourouti (20) publicó en el 2014 un estudio caso-control que buscaba probar que la dieta mediterránea reduce el riesgo de CM. Se estudiaron 250 pacientes con diagnóstico reciente de CM de 56±12 años de edad, pareadas 1-1 con pacientes control de la misma edad, de cinco hospitales de Atenas, Grecia. No se incluyeron pacientes con diagnóstico mayor de 6 meses. Se les aplicó un cuestionario validado que involucraba elementos sociodemográficos, clínicos, de estilo de vida y características de la dieta mediante entrevistas presenciales. La adherencia a la dieta mediterránea se evaluó utilizando el MedDietScore. Un aumento de una unidad en dicho score se asoció con un 9% de descenso del riesgo de CM, RR=0.95 (IC 95% 0.86-0.97). Al descomponer los elementos del score se encontró que aquellos con efectos beneficiosos sobre el de riesgo de CM fueron los cereales no refinados (OR=0.74, IC 0.61-0.92), vegetales (OR=0.72, IC 0.55-1.00) y frutas (OR=0.82, IC 0.68-0.98). Las carnes rojas mostraron efectos desfavorables (OR=1.27, IC 1.00-1.61).

A.Castelló (21) publicó en el 2016 un estudio de cohorte transversal llamado “Asociación entre patrones dietéticos Occidental y Mediterráneo y densidad mamográfica”. Incluyó 3,584 mujeres españolas de 45 a 69 años asistiendo a programas de screening, reclutadas entre octubre de 2007 y julio de 2008. Se excluyeron mujeres con diagnóstico previo de cáncer, aquellas que no pudieron completar el cuestionario y aquellas que por limitaciones físicas no se pudieron realizar mamografía. Entrevistadores entrenado recogieron datos antropométricos e información demográfica, ocupacional, de estilo de vida, obstétrica y ginecológica, así como historia personal y familiar. La densidad mamográfica fue evaluada por un radiólogo que desconocía la información del cuestionario utilizando el score de Boyd. Se encontró que mujeres con mayor adherencia a un patrón dietético occidental tenían más probabilidad de tener una densidad mamográfica aumentada, con un OR ajustado de 1.25 (IC 95% 1.03-1.52), sin embargo, la asociación estaba confinada a mujeres obesas o con sobrepeso (OR=1.41, IC 1.13-1.76). No se observó asociación entre la dieta mediterránea y la densidad mamográfica.

En 2016 Álvaro L. Ronco (22) publicó un artículo llamado: ‘‘Patrones dietarios y riesgo de cáncer de mama: un análisis factorial de alimentos y nutrientes.’’. El mismo trata sobre un estudio caso-control en el cual se realizó un cuestionario sobre el patrón dietético a 884 mujeres. Este estudio llegó a la conclusión de que la dieta occidental incrementa la incidencia de CM, OR = 2,15 [1,33-3,46], y que la dieta prudente disminuye su incidencia, OR = 0,67 [0,46 - 0,97].

Cynthia A. Thomson (23) llevó a cabo en 2014 un ensayo clínico aleatorizado en el cual participaron 48.835 mujeres postmenopáusicas que tenían entre 50 y 79 años. Para realizar este estudio se formaron dos grupos, uno de ellos fue asignado a la dieta con bajo porcentaje de grasas (20% kcal) y el otro a una dieta sin restricciones. Entre los resultados se incluyó cáncer invasivo, CM, cáncer de colon, otros cáncer y mortalidad. Con respecto al CM invasivo, durante la intervención el HR = 0,92; IC_{95%} [0,84-1,01], en el período post-intervención el HR = 1,08; IC_{95%} [0,94-1,24] y durante el seguimiento acumulado el HR = 0,97; IC_{95%} [0,89-1,05]. En base a esto, el ensayo no demostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo y la mortalidad del CM.

Jason A. Penniecook-Sawyers (24) realizó en 2016 un estudio analítico con cohorte prospectiva en el cual participaron 50.404 mujeres, las cuales fueron seguidas por un período de 7 a 8 años. Se distribuyó a las mismas, según un cuestionario sobre la frecuencia en la ingesta de distintos alimentos, en dos grandes grupos, vegetarianas (n=26.193) y no vegetarianas (n=24.211), y este último a su vez se subdividió en 4 grupos: veganos, ovo-lacto-vegetarianos, pesco-vegetarianos y semi-vegetarianos. Se observó que la cantidad total de casos de CM fue de 892, siendo 478 en el grupo vegetariano y 414 en el grupo no vegetariano. En comparación con los no vegetarianos, los vegetarianos no tuvieron un riesgo significativamente menor, HR = 0,97; IC_{95%} [0,84 - 1,11]; p=0.64. Además, dentro del grupo de los vegetarianos, ningún subgrupo tuvo un riesgo significativamente menor si se lo comparaba con lo no vegetarianos, siendo el HR 0,78 [0,58, 1,05] para veganos, 1,05 [0,89, 1,23] para ovo-lacto-vegetarianos, 0,91 [0,71, 1,17] pesco-vegetarianos y 0,91 [0,67, 1,23] semi-vegetarianos. Incluso tampoco se obtuvieron reducciones significativas al incorporar otras variables como IMC, menopausia y etnia.

Piet A. van den Brandt 2017 (25) es un estudio de cohorte en donde se realizó un seguimiento a las pacientes evaluando la adherencia a la dieta mediterránea. En 1986 unas 62.573 mujeres de 55-69 años proporcionaron información sobre los hábitos alimenticios y de estilo de vida. Luego, se hizo un seguimiento hasta 2007 (20,3 años) de la incidencia de CM. Se investigó la

relación entre la adherencia a la dieta mediterránea y el riesgo de CM posmenopáusico, y dentro de éste, los distintos subtipos de receptores de estrógeno / progesterona, RE / RP. La adherencia a la dieta mediterránea se evaluó según un score de dieta mediterránea excluyendo el alcohol. Los resultados fueron estadísticamente significativos, demostrándose una asociación inversa entre la adherencia a la dieta mediterránea y el CM RE negativo, con un HR=0,60; IC_{95%} [0,39 - 0,93] para la adhesión alta a la dieta mediterránea en comparación con la baja. En cambio para los CM con RE positivos, RP positivos y RP negativos, la asociación inversa entre adherencia a la dieta mediterránea y riesgo de CM no fue significativa, siendo HR = 0.87; IC_{95%} [0.69 - 1.10], HR = 0.90; IC_{95%} [0,69 - 1,19] y HR = 0.72; IC_{95%} [0,52 - 1,05], respectivamente. Tampoco fue significativo cuando el CM era RE/RP positivos o RE/RP negativos. También se realizó un meta-análisis de los resultados obtenidos con otros estudios de cohortes publicados. En el meta-análisis, los HR frente a la baja adherencia dieta mediterránea fueron significativos para RE negativo y RE/RP negativos, siendo 0,73[0,57 – 0,93] y 0,77[0,63 - 0,94] respectivamente.

Olga Voevodina realizó en 2013 (26) un estudio descriptivo transversal con 424 mujeres, en el cual se buscó la existencia de una asociación entre su patrón dietético, evaluado a través de un cuestionario, el consumo de suplementos multivitamínicos y multiminerales y el alcohol con la densidad mamográfica. En el mismo se demostró que la adherencia a la dieta mediterránea y el consumo de suplementos multivitamínicos y multiminerales están asociados inversamente con la densidad mamográfica. OR = 0,95; IC_{95%} [0,90 - 0,997] y OR = 0,53; IC_{95%} [0,34 - 0,83], respectivamente. En cuanto al consumo de alcohol (>10g/d), no es posible afirmar una asociación con la densidad mamográfica, ya que no fue un resultado estadísticamente significativo, OR = 1.43; IC_{95%} [0,82 - 2,63].

Resultados

En base a los estudios descritos, se pueden obtener resultados relevantes para el interés de esta revisión.

Población

Se puede afirmar que las investigaciones incluidas en este estudio abarcan una amplia población, tanto en lo que respecta a cantidad, contando con artículos que incluyen entre 424 y 335.062 mujeres, como a la variedad geográfica de los mismos, considerando trabajos de Europa y América. A su vez, estas pacientes presentan un rango de edad variado y se encuentran representadas tanto mujeres pre como post menopáusicas.

Diseño e intervenciones

Del total de artículos seleccionados, diez son observacionales, mientras que contamos con dos ensayos clínicos aleatorizados. Dentro de los estudios observacionales, la amplia mayoría evalúa la adherencia a la dieta que se desea investigar a través de cuestionarios sobre el patrón dietético, con preguntas validadas para incluir a los nutrientes de interés y adecuadas para la población en cuestión. Otros estudios utilizaron registros de los alimentos ingeridos o simplemente aplicaron un seguimiento de dos tipos de dieta distintos. En cuanto a los ensayos clínicos, es interesante destacar que la dieta intervención de uno de ellos, es considerada como dieta control en el otro. Como ya fue explicado, en el estudio de Thomson 2014 se evalúa la acción de una dieta reducida en grasas vs una dieta control en salud. En cambio, en el estudio de Toledo 2015, se evalúa la dieta mediterránea vs dieta reducida en grasas; ambos buscando evaluar la incidencia de CM en una determinada población

Medidas de resultado

Las medidas de resultado que se encuentran presentes en los artículos son: Odds Ratio, riesgo relativo, Hazard Ratio. Y se evalúa la incidencia de CM o la densidad mamográfica de riesgo en la mayoría de los artículos, con la excepción Penniecook 2016 donde se evalúa la recurrencia y la sobrevida en pacientes con CM.

De los doce artículos incluidos, ocho evalúan el efecto de la dieta mediterránea. Entre ellos, cinco (Voevodina 2013, Arenzana 2013, Mouroti 2014, Toledo 2015 y Van Den Brandt 2017) encuentran un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la recurrencia o de la incidencia, ya sea de CM o de densidad mamográfica de riesgo en las pacientes que adhieren a la dieta mediterránea. Tres investigaciones (Couto 2013, Buckland 2013 y Castelló 2016) no aportaron resultados beneficiosos con respecto al efecto de la adherencia a esta dieta, no mostrando una asociación estadísticamente significativa.

Dos estudios (Link 2013 y Penniecook 2016) investigan el efecto de la adherencia a una dieta en base a plantas. En Link 2013 se encuentra un efecto estadísticamente significativo entre el consumo de una dieta en base a plantas y la reducción de la incidencia de CM. En Penniecook 2016 no se encuentra un efecto estadísticamente significativo con respecto a la sobrevida de pacientes que adhieren a la dieta vegana.

Por último, hay dos artículos que indagan específicamente el efecto de la grasa en la dieta, siendo Thomson 2014 el que aporta un resultado estadísticamente significativo con respecto a una dieta baja en grasas y la reducción en la incidencia de CM, y Ronco 2016, una relación también estadísticamente significativa entre la dieta occidental, rica en grasas, y el incremento del riesgo de padecer CM.

Discusión

Esta revisión intenta resumir la información disponible con respecto al efecto que puede poseer la dieta en la incidencia, recurrencia y tratamiento del CM. Los resultados aportados por la búsqueda de información parecen indicar que no se ha investigado en amplitud el rol de la dieta en el tratamiento del CM, así como tampoco en la recurrencia, comparando la información disponible en relación a su rol en la prevención. Es en este último donde se centraron la amplia mayoría de las investigaciones incluidas en este estudio.

Se puede decir que es un tema de interés a nivel mundial dado que, como ya fue expuesto en la sección Resultados, la población involucrada en los estudios es diversa y dispuesta en distintos lugares del mundo, lo cual es beneficioso para los propósitos de esta revisión, teniendo en cuenta que se pretende tener noción de la situación global de este campo de investigación y no solamente de sus circunstancias en Uruguay.

En cuanto a los trabajos con los cuales contó este estudio, cabe destacar que solo dos son ensayos clínicos aleatorizados. Esta realidad podría cuestionar el nivel de evidencia que existe actualmente con respecto al rol de la dieta en el cáncer. Sin embargo, hay dificultades metodológicas a la hora de diseñar un ensayo clínico aleatorizado para dilucidar el potencial efecto de una dieta en una determinada patología. Dentro de estos se encuentra el hecho de que es complejo evitar sesgos a la hora de aplicar la intervención, puesto que tanto el médico como la paciente suelen conocer la dieta que se indica. Esto resulta evidente en la tabla de sesgos de ensayos clínicos aleatorizados aportada previamente (figura 5).

Debilidades

Distintos aspectos forman parte de las debilidades de esta investigación. Entre ellos se encuentra el hecho del material, relativamente pequeño, que se encuentra disponible acorde a los criterios de selección propuestos. Esto es especialmente cierto en relación al número de ensayos clínicos aleatorizados. Puede ser debido al criterio temporal que restringe la búsqueda a cinco años. De todas formas, parece ser un tema de interés actualmente debido a la cantidad de estudios publicados en tiempos recientes.

Si bien éste trabajo cumple con los objetivos de una revisión científica, en caso de haber contado con más ensayos clínicos, se podría haber hecho un meta-análisis, logrando así un nivel de evidencia mayor para respaldar las conclusiones desprendidas de los resultados.

Conclusiones de los revisores

Es razonable que, a partir de los datos aportados por esta revisión, se llegue a la conclusión de que la dieta es un factor que influye en el desarrollo de CM. Es importante destacar, además, que la dieta mediterránea parecería resultar beneficiosa en la prevención de dicha enfermedad.

A su vez, se podría intuir que una dieta en base a plantas y una dieta rica en grasas acorde al patrón dietario occidental, podrían reducir o aumentar la incidencia de CM en una población dada respectivamente. Sin embargo, se remarca la necesidad de más estudios que puedan argumentar a favor o en contra de las dietas mencionadas con respecto al cáncer.

En cuanto al rol de la dieta en el tratamiento y en la prevención de la recurrencia de CM, se encuentra cierta carencia en la investigación, siendo relativamente pocos los estudios que abordan este campo. Serían necesarias más investigaciones científicas para desprender conclusiones en estos aspectos.

Implicaciones para la práctica

Se podría recomendar la adherencia a la dieta mediterránea como parte de las estrategias de prevención para combatir el CM.

Implicaciones para la investigación

Se remarca la necesidad de seguir profundizando en la investigación de esta patología tan prevalente y dañina para la población con alta morbi-mortalidad. Sobre todo con respecto a la terapia y al seguimiento del CM. Puesto que se ha demostrado con un grado razonable de evidencia su rol en el desarrollo del CM y su potencial beneficio en la prevención.

Bibliografía:

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016;25(1):16–27. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578>
2. Donepudi MS, Kondapalli K, Amos SJ, Venkanteshan P. Breast cancer statistics and markers. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2014;10(3):506–11. Available from: <http://www.cancerjournal.net/article.asp?issn=0973-1482;year=2014;volume=10;issue=3;spage=506;epage=511;aulast=Donepudi>
3. Edici S. Guía de práctica clínica de detección temprana del cáncer de mama. 2015 [internet]. Available from: http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Iniciativas%20sanitarias%20%28guia%20deteccion%20cancer%20mama%29.pdf
4. Burkman RT, Collins JA, Greene RA. Current perspectives on benefits and risks of hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Aug;185(2 Suppl):S13-23.

5. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1884–97.
6. Toledo E, Salas-Salvadó J, Donat-Vargas C, Buil-Cosiales P, Estruch R, Ros E, et al. Mediterranean Diet and Invasive Breast Cancer Risk Among Women at High Cardiovascular Risk in the PREDIMED Trial. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2015;175(11):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26365989>
7. Loftus L, Sokol G, Laronga C. Breast cancer survivorship: Patient characteristics and plans for high-quality care. *Southern Medical Journal*. 2017. Vol: 110. Issue: 10.
8. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep* [Internet]. 2016;5(1):9–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13668-015-0141-7>
9. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AMC, La Ferrera GMG, Buscema M, Rossetti P, et al. Vitamin B12 among vegetarians: Status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016;8(12):1–23.
10. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(6 Suppl):1402S–6S.
11. Myles IA. Fast food fever: reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr J* [Internet]. 2014;13(1):61. Available from: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2891-13-61>
12. 1. Unsal V, Kurutaş EB. Experimental Hepatic Carcinogenesis : Oxidative Stress and Natural Antioxidants. *Macedonian J. of Medical Sciences*. 2017;5(5):686–91.
13. Tak K, Ahn E, Kim E. Increase in dietary protein content exacerbates colonic inflammation and tumorigenesis in azoxymethane-induced mouse colon carcinogenesis. *Nutr Res Pract* [Internet]. 2017;11(4):281–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28765774> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5537537>
14. Campbell TC, Campbell T. Detener el desarrollo de cáncer. En: Campbell TC, Campbell T. *El estudio de China*. Dallas, Texas: Benbella; 2012. Pag 47 - 70.
15. Fowler M. Meta-Analysis of the Association Between Dietary Inflammatory Index (DII) and Cancer Outcomes. *Int J Cancer*. 2017;(Dii):1–27.
16. Couto E. A next-generation approach to the characterization of a non-model plant transcriptome. *Curr Sci*. 2011;101(11):1435–9.

17. García N, Navarrete E, Lope V. Calorie intake, olive oil consumption and mamographic density among Spanish women. *Int J Cancer*. 2013; 1916-1925.
18. Link LB, Canchola AJ, Bernstein L, Clarke C a, Stram DO, Ursin G, et al. Dietary patterns and breast cancer risk in the California Teachers. *Am J ClinNutr*. 2013;98:1524–32.
19. Buckland G, Travier N, Cottet V, González CA, Luján-Barroso L, Agudo A, et al. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(12):2918–27.
20. Mourouti N, Papavagelis C, Plytzanopoulou P, Kontogianni M, Vassilakou T, Malamos N, et al. Dietary patterns and breast cancer: a case–control study in women. *Eur J Nutr*. 2015;54(4):609–17.
21. Castelló A, Ascunce N, Salas-Trejo D, Vidal C, Sanchez-Contador C, Santamariña C, et al. Association Between Western and Mediterranean Dietary Patterns and Mammographic Density. *ObstetGynecol* [Internet]. 2016;128(3):574–81. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00006250-201609000-00021>
22. Ronco ÁL, Stéfani E De, Mendoza B, Abbona E, Deneo-pellegrini H. Patrones dietarios y riesgo de cáncer de mama : un análisis factorial de alimentos y nutrientes. *Rev MédUrug* [Internet]. 2016;32(3):1–12. Available from: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rmu/v32n4/v32n4a03.pdf>
23. Thomson CA, Van Horn L, Caan BJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, Manson JAE, et al. Cancer incidence and mortality during the intervention and postintervention periods of the women’s health initiative dietary modification trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(12):2924–35.
24. Penniecook-sawyers JA, Jaceldo-siegl K, Fan J, Beeson L, Herring P, Fraser GE. Vegetarian dietary patterns and the risk of breast cancer in a low-risk population. *Br J Nutr*. 2016;115(10):1790–7.
25. Van Den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;140(10):2220–31.
26. Voevodina O, Billich C, Arand B, Nagel G. Association of Mediterranean diet, dietary supplements and alcohol consumption with breast density among women in South Germany: a cross-sectional study. *BMC PublicHealth*. 2013.

Agradecimientos:

Se agradece a la Dra. Graciela Castellano por su colaboración y apoyo a lo largo de este trabajo y al Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina de la Universidad de la Republica.

Anexos

Grillas de análisis. Mitchell Levine, MD, MSc; Stephen Walter, PhD; Hui Lee, MD, MSc; Ted Haines, MD, MSc; Anne Holbrook, MD, PharmD, MSc; Virginia Moyer, MD, MPH; para el taller de trabajo de Medicina Basada en la Evidencia (adaptación realizada por Departamento de Medicina Preventiva y Social, Facultad de Medicina de la Universidad de la Republica. Uruguay. Julio 2011).

GUÍA ANALISIS ECA	RESPUESTAS
¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN?	
1. ¿La investigación responde a una pregunta claramente formulada?	
2. ¿La asignación del tratamiento a los pacientes fue aleatorizada? a) Se especifica el método que se utilizó para generar la secuencia de asignación de tratamientos? b) Dicha secuencia fue enmascarada?	
3. ¿La cantidad de pacientes ingresados en el estudio a los que no se pudo evaluar el resultado final, fue importante?	
4. ¿Los pacientes se analizaron en el grupo al que fueron asignados?	
5. ¿El tratamiento asignado estuvo enmascarado para a) los pacientes, b) los trabajadores de la salud c) el personal del estudio?	
6. ¿Los grupos eran similares al comienzo de la investigación?	
7. ¿Los grupos fueron tratados de la misma forma, salvo en la intervención experimental?	
¿Cuál fue el efecto del tratamiento?	
¿Cuán precisa fue dicha estimación?	
¿Los resultados son aplicables a mis pacientes?	
¿Se consideraron todos los resultados clínicamente importantes?	
¿Superan los beneficios a los costos y daños potenciales?	

Guía utilizada para el análisis de calidad de los ensayos clínicos aleatorizados.

Guía para el Análisis Crítico de Estudios Descriptivos.

¿Son válidos los resultados del estudio?

- 1) ¿El título deja claro de qué se trata el estudio?
- 2) ¿Está definido el/los objetivos del estudio?
- 3) ¿Está definido el diseño de estudio y es aplicable según el/los objetivos planteados?
- 4) ¿Dónde y cuándo se realizó? ¿Cuál es el periodo de recolección de los datos?
- 5) ¿Está definida la población y/o muestra? ¿Se establecen criterios de inclusión/exclusión?
- 6) ¿Cuáles son las variables estudiadas? ¿Se describe su operacionalización?
- 7) ¿Es adecuada la/s fuentes de datos utilizadas según las variables seleccionadas y los objetivos propuestos?
- 8) ¿En el caso de la encuesta, se describe la frecuencia de respuesta y de no respuesta de la población abordada?

¿Cuáles son los resultados encontrados?

- 9) ¿Se presentan los resultados a través de estadígrafos? ¿Se utilizaron adecuadamente medidas de resumen y/o pruebas de significancia estadística?
- 10) ¿Se expresan conclusiones en forma clara? ¿Se desprenden las mismas de los resultados obtenidos?

¿Son aplicables los resultados a mi población?

- 11) ¿Se pueden aplicar los resultados a mi población de interés?

Guía utilizada para realizar el análisis de calidad de los estudios descriptivos incluidos.

¿Son válidos los resultados del estudio?

Guías primarias:

¿Hubo grupos de comparación claramente identificados que eran similares con respecto a características que pueden influenciar los resultados de interés (variables de confusión distribuidas en ambos grupos de forma igual)?

¿Se realizaron ajustes para las variables más importantes?

¿Los resultados y las exposiciones se midieron de la misma forma en los grupos que se compararon?

¿El seguimiento fue suficientemente largo y completo?

Guías secundarias

¿Es correcta la relación temporal?

¿Hay un gradiente de dosis-respuesta?

¿Cuáles son los resultados?

¿Cuán fuerte es la asociación entre la exposición y el resultado?

¿Cuán precisa es la estimación del riesgo?

¿Los resultados me ayudarán en la atención de mis pacientes?

¿Los resultados son aplicables en mi práctica?

¿Cuál es la magnitud del riesgo?

¿Debería intentar detener la exposición?

Guía para el análisis de un artículo sobre daño. Aplicada a los estudios de cohortes y caso-control.